

## Resúmenes bibliográficos

**Diernaes JEF, Heje M, Pfeiffer-Jensen M et al.** Non-melanoma skin cancer as a possible adverse event due to anti-interleukin-6 treatment. (Desarrollo de cáncer de piel no melanoma como posible efecto adverso de tratamiento con anti-interleucina 6). *Scand J Rheumatol.* 2018; 29: 1-3.

La inmunosupresión se asocia con mayor riesgo de desarrollar diversas neoplasias. En los receptores de trasplantes de órganos, el riesgo de presentar cáncer de piel no melanoma, principalmente carcinoma espinocelular, se incrementa más de 50 veces debido a la ingesta de inmunosupresores como la ciclosporina o el tacrolimus.

En este artículo se reporta el caso de un hombre de 53 años referido al departamento de dermatología por una queratosis actínica en ala nasal derecha, refractaria a tratamiento estándar con resección con *punch* y crioterapia en múltiples ocasiones. El paciente era portador de artritis reumatoide erosiva con anticuerpos contra el péptido citrulinado positivos, actualmente en tratamiento con metotrexato, tocilizumab, ácido fólico, ibuprofeno, paracetamol, calcio y vitamina D. Los tratamientos previos incluyeron sulfasalazina durante seis semanas, hidroxicloroquina durante cuatro meses y certolizumab durante dos meses.

Se inició un tratamiento tópico con mebutato de ingenol 150 µg/g diarios durante tres días. Después de cuatro semanas, se observó nuevamente el fracaso al tratamiento, por lo que se sospechó de la presencia de un carcinoma espinocelular establecido. Se realizó una amplia escisión con la subsiguiente reconstrucción. El informe inicial de patología mostró una invasión perineural cerca de los márgenes de resección; sin embargo, las biopsias adicionales durante la cirugía de la segunda etapa, cuatro semanas después, no mostraron tumor residual.

Tocilizumab (TCZ) es un medicamento anti-interleucina-6 (anti-IL-6) reservado para la artritis reumatoide grave. El crecimiento de tumores invasivos sólo unos meses después del inicio de la terapia con TCZ sugiere una posible relación causal. Los autores sugieren que la regulación positiva inducida por TCZ sobre el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y sus receptores podría desempeñar un papel fundamental en el desarrollo de CEC. La regulación positiva del receptor de EGF durante el tratamiento con TCZ se demostró recientemente en un artículo sobre el tratamiento de líneas celulares afectadas en cáncer de ovario. Además, los autores sugieren que el TCZ puede haber interrumpido el impacto inhibitorio de la IL-6 en una queratosis actínica indolente, preexistente, lo que favorece una invasión perineural.

Este caso destaca la compleja interacción entre el sistema inmunitario y las neoplasias. La experiencia con los medicamentos anti-IL-6 todavía es limitada. Los autores sugieren que los pacientes deben ser educados sobre la prevención. La posible regulación al alza del receptor de EGF por parte de TCZ requiere más investigación con respecto a la inducción del cáncer de piel.

Andrea de Villafranca Dugelby, R3D.

**Prezzano JC, Beck LA.** Long-term treatment of atopic dermatitis. (Tratamiento a largo plazo de la dermatitis atópica). *Dermatol Clin.* 2017; 35: 335-349.

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad sistémica inflamatoria caracterizada clínicamente por la presencia de lesiones eccematosas en la piel y prurito. Generalmente, se acompaña de otras alteraciones alérgicas en el huésped que la manifiesta. Por lo anterior, la forma ideal de tratar este padecimiento a largo plazo incluye disminuir la inflamación sistémica y cutánea. No existe consenso para definir el término «a largo plazo» en la dermatitis atópica; sin embargo, en la literatura se refiere como un periodo que va más allá de las 12 semanas. Tampoco existe un consenso para definir los términos de remisión, recaída, brote o rebote en esta enfermedad.

### Método

Se incluyeron estudios clínicos aleatorizados controlados con una duración de 12 semanas o más, que hablaran del tratamiento de la DA, y que involucraran los términos «dermatitis atópica», «eccema atópico» y «largo plazo». Además, se incluyó en la investigación la revisión del recurso global de estudios clínicos de eccema, artículos de consenso y revisiones sistemáticas.

### Resultados

**Baño:** Puede hidratar la piel y remueve irritantes y alérgenos. Los expertos sugieren realizarlo una vez por día durante períodos cortos y con agua tibia. La aplicación de antiinflamatorios y humectantes se recomienda inmediatamente después del baño, así como el empleo de limpiadores ácidos o neutrales como los detergentes sintéticos. Hasta la fecha se desconoce la composición ideal de los limpiadores. **Baños con hipoclorito de sodio y antisépticos:** Un estudio demostró que el uso de estos baños dos veces a la semana, junto con la aplicación de mupiroicina intranasal, lograron una reducción significativa en el eccema y el índice de severidad, aunque se observó que esto no tuvo influencia en la colonización del *S. aureus* en la piel.

**Humectantes:** En un estudio se observó que la humectación dos veces al día alarga el tiempo medio de recaídas de 30 hasta 180 días. En otro estudio, las cremas con urea al 5% disminuyeron el riesgo de recaída en 37%. Un consenso de expertos recomienda humectación frecuente utilizando ungüentos a base de petrolato y cremas, idealmente con un humectante que no tenga aditivos, fragancias, perfumes o agentes potencialmente sensibilizantes. Se recomienda evitar las lociones. **Antiinflamatorios tópicos:** Los corticoesteroides tópicos son el tratamiento de primera elección como parte de un abordaje directo. En pacientes con recaídas frecuentes, la evidencia apoya el uso de terapia proactiva con corticoesteroides de baja a mediana potencia de forma intermitente. Los inhibidores de la calcineurina son seguros y efectivos, y ofrecen una alternativa a los corticoesteroides tópicos sin los efectos adversos asociados a estos fármacos. Están aprobados por la FDA sólo para pacientes mayores de

dos años. **Manejo sistémico:** Los corticoesteroides sistémicos son el único tratamiento sistémico aprobado por las FDA para el tratamiento de la DA. No existen estudios a largo plazo que evalúen su seguridad y eficacia, por lo que su uso se limita a períodos cortos y de transición para otras terapias más seguras. Los efectos adversos a largo plazo han sido poco estudiados en la DA. Un estudio demostró que el uso de fototerapia de banda estrecha UVB es útil en el tratamiento de la DA, con mayor reducción en la actividad y extensión de la enfermedad, comparado con fototerapia con luz visible. El tratamiento con fototerapia es bien tolerado, aunque existe el riesgo de cáncer de piel no melanoma (especialmente con UVA), por lo que se considera una terapia de segunda línea. La ciclosporina es un fármaco de segunda línea que se puede emplear hasta por dos años. Ha demostrado ser superior a la fototerapia; sin embargo, la nefrotoxicidad es un riesgo. En la literatura consultada, la mayoría de los efectos adversos de la ciclosporina fueron reversibles, e incluyeron hipertensión y elevaciones transitorias de la creatinina. Basado en dos estudios, el uso de metotrexato es efectivo y bien tolerado y se puede considerar como terapia de tercera línea; comparado con ciclosporina, tiene un inicio de acción más lento, pero con tiempos de remisión más prolongados. La eficacia de la azatioprina en comparación con la del metotrexato es similar, aunque los efectos adversos y su poca tolerancia limitan su uso. Los precursores del ácido micofenólico muestran eficacia similar a la ciclosporina, pero con un inicio de acción más lento, por lo que se consideran como de tercera línea de tratamiento. En ensayos clínicos fase III, el dupilumab y el crisaborole han demostrado ser eficaces y seguros para tratamiento a largo plazo de la dermatitis atópica de leve a moderada y de moderada a severa, respectivamente.

Juan Pablo Laguna Meráz, R2D.

**Alhojani R, Gladman DD, Su J et al. Disease evolution in late-onset and early-onset systemic lupus erythematosus. (Evolución de la enfermedad en el lupus eritematoso sistémico de inicio temprano e inicio tardío). *Lupus*. 2017; 26: 1190-1196.**

## Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad multi-sistémica que afecta principalmente a las mujeres en sus años reproductivos. No se le considera una enfermedad de la tercera edad; sin embargo, en la actualidad, debido a que se cuenta con exámenes de diagnóstico más avanzados, y a que se sabe más acerca de la enfermedad, se han reportado casos de lupus de inicio tardío (LIT).

El LIT representa un fenotipo de lupus distinto, generalmente definido en la literatura como de inicio a una edad  $\geq 50$  años con una frecuencia entre 3 y 18% de todos los casos.

Se sabe que el estrógeno desempeña un papel importante en el desarrollo del LES, y en las exacerbaciones del mismo. Las mujeres que desarrollan LES en etapa post-menopáusica suelen tener una presentación más insidiosa con menor presentación del cuadro clínico clásico, y menor enfermedad activa.

Estudios anteriores sugieren que el compromiso pulmonar y la serositis son más frecuentes en el LIT, mientras que el rash

malar, la fotosensibilidad, la artritis y nefritis ocurren con menor frecuencia.

La literatura ha abordado el impacto adverso de la aparición tardía de la enfermedad con respecto a la morbilidad y mortalidad.

El estudio de Maddison y cols., incluyó 86 pacientes con LES con inicio de la enfermedad después de los 54 años, seguidos durante al menos cinco años y demostró que el LIT no es un subgrupo benigno, ya que desarrollaron más daño en comparación con el LES de inicio temprano.

## Objetivo

Comparar las características clínicas, actividad de la enfermedad entre el LES de inicio temprano y tardío después de cinco años de seguimiento.

## Métodos

En la Clínica de Lupus de la Universidad de Toronto se estudió en forma prospectiva a pacientes con LES desde 1970, de acuerdo con un protocolo estándar registrado en una base de datos computarizada. Los pacientes ingresaron a una cohorte a partir del primer año después de haber sido diagnosticados con cuatro o más criterios de acuerdo con la *American College of Rheumatology* (ACR) o con tres criterios, más lesiones histológicas típicas de LES en biopsias cutáneas o renales con un seguimiento mínimo por cinco años. Fueron evaluados en intervalos de dos a seis meses, sin importar la actividad de la enfermedad.

Los pacientes con presentación tardía ( $\geq 50$  años) de la enfermedad fueron identificados y relacionados 1:2, de acuerdo con el género y primera visita clínica ( $\pm 5$  años) en contraste con los pacientes de presentación temprana (18-40 años). Se excluyeron del estudio pacientes entre 41 y 49 años de edad para claramente diferenciar a los grupos de estudio.

## Resultados

Se incluyó en el estudio un total de 86 pacientes con enfermedad de inicio tardío (84.9% mujeres, 81.4% caucásicos, edad media al diagnóstico de LES 58.05 años y DE = 7.30) y 169 pacientes con enfermedad de inicio temprano (86.4% mujeres, 71% caucásicos, edad media al diagnóstico de LES 27.80 años y DE = 5.90). Al momento del ingreso, los pacientes con LIT tuvieron un número más bajo de criterios, de acuerdo con la ACR, con menos manifestaciones renales y neurológicas. La puntuación del SLE Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) fue más baja en el LIT, especialmente por las características renales y positividad para los anticuerpos anti-ADN nativo.

A lo largo de cinco años, las puntuaciones medias de SLEDAI-2K disminuyeron en ambos grupos, mientras que los puntajes medios de *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR Damage Index* (SDI) aumentaron significativamente en el grupo de inicio tardío; quienes desarrollaron más daño cardiovascular (hipertensión e hipercolesterolemia), renal y ocular.

## Conclusiones

Aunque el grupo de LIT tuvo una presentación clínica moderada y menor enfermedad activa, con la evolución de la enfermedad

los pacientes desarrollaron más daño en órganos clave, probablemente como consecuencia del envejecimiento, comorbilidades y de los factores de riesgo cardiovascular. Por lo tanto, las comorbilidades deben ser diagnosticadas y tratadas más agresivamente en el LIT.

*Karla Samantha Torres González, R3D.*

**Peralta-Pedrero ML, Jurado Santa-Cruz F. Experiencia de un investigador y un dermatólogo sobre el conocimiento del curso clínico del vitíligo no segmentario. *Actas Dermosifiliogr.* 2018; 109: 767-770.**

La dermatología se caracteriza porque las manifestaciones clínicas son complejas de medir, lo que ha motivado el desarrollo de diversos instrumentos clínicos.

Es frecuente encontrar en la literatura que la evolución del vitíligo no segmentario (VNS) es impredecible, ya que no se ha generado el conocimiento para definir el curso clínico de la enfermedad (CCE).

Para definir el CCE existen estudios pronóstico, dentro de los cuales se describen tres etapas: los estudios descriptivos (fase 1) permiten generar hipótesis de las causas probables de un buen o un mal pronóstico. Los estudios analíticos (fase 2 y 3) permiten identificar y conocer el peso de los factores pronósticos, y comparan el efecto de tratamiento en el CCE.

Existe una metodología especial para los estudios de pronóstico: análisis de supervivencia, tiempo transcurrido hasta un suceso, etc. Se utilizan curvas de supervivencia calculadas con el método de Kaplan-Meier.

Se debe tener en cuenta que este tipo de estudios implican altos costos en cuanto a tiempo, dinero y esfuerzo. Se debe definir cuál es la variable de desenlace que deberá medirse para determinar el método más objetivo para la medición.

En una revisión sistemática del año 2010 se observó que el resultado que con mayor frecuencia se midió fue la repigmentación (96%) con 48 escalas diferentes. Se concluyó que no existía consenso sobre los métodos para medir los resultados de las intervenciones.

Con la evidencia antes señalada, los autores sugieren que las variables de desenlace que deberán ser medidas en estos casos son la progresión, la regresión (repigmentación) y la recaída (pérdida de la pigmentación ganada); sin embargo, puede haber dificultades, ya que en un mismo paciente es común observar progresión en algunas lesiones, estabilidad en otras y repigmentación en otras más, lo cual limita la utilidad de los métodos basados en medir el porcentaje de superficie corporal afectada. Otra dificultad para el seguimiento de estos casos es el registro de cada lesión, toda vez que el número de lesiones varía de una a incontables con la probabilidad de inconsistencia en el conteo, ya que algunas suelen confluir. Medir el área de cada lesión también es impreciso por su carácter irregular, confluyente, con un tamaño variable desde puntiforme hasta grandes áreas.

En el año 2012, se realizó una revisión de instrumentos de medición. Se identificaron 11 diferentes instrumentos. De éstos, tres fueron llenados por los médicos, seis por los pacientes y dos eran instrumentos de programas informáticos. Sólo los de reporte por el médico y software ofrecen medir el porcentaje de superficie corporal afectada y/o de despigmentación por segmentos corpo-

rales, pero estas revisiones resultan insuficientes e imprecisas para un estudio de pronóstico.

Se han propuesto factores pronóstico para vitíligo, tales como cursar con antecedentes personales de autoinmunidad, historia familiar de vitíligo, presencia de fenómeno de Koëbner, edad de inicio, localización en mucosas, leucotriquia, presencia de manchas en confeti; sin embargo, hasta el momento no existe suficiente evidencia que nos permita sustentar que estos factores afectan el CCE y, si fuera el caso, de qué manera y en cuánto tiempo.

*Karen Velásquez Hernández, R3D.*

**Opazo MC, Ortega-Rocha EM, Coronado-Arrázola I et al. Intestinal microbiota influences non-intestinal related autoimmune diseases. (La influencia de la microbiota intestinal en enfermedades autoinmunes no intestinales). *Front Microbiol.* 2018; 9: 432.**

La microbiota intestinal puede influir y determinar la función de las células del sistema inmunitario y contribuye a preservar el bienestar del individuo. La microbiota intestinal está compuesta principalmente por dos phyla: los *Firmicutes* y los *Bacteroidetes* que son susceptibles de alteraciones por factores como la edad, la genética, la dieta, el medio ambiente y las infecciones. Se ha observado que 24 horas son suficientes para alterar la microbiota. Cambios inapropiados en la composición de la microbiota, conocidos como disbiosis, podrían dar lugar a consecuencias perjudiciales para el huésped.

### Las barreras intestinales para la microbiota

Se cree que el intestino puede producir una barrera intestinal al segregar mucosidad y moléculas proinflamatorias que contribuyen al fortalecimiento de una inmunidad innata y adaptativa. Esto, a partir de tres estructuras linfoides: las placas de Peyer, la lámina propia y el epitelio. La secreción de IgA se considera un agente antimicrobiano que se activa con la ayuda de células dendríticas y promueve la diferenciación de las células T para regular la tolerancia inmunitaria. La alteración del equilibrio entre las células T *helper* y T *reg* puede estar estrechamente asociada con patologías intestinales autoinmunes.

### Modulación de la diferenciación de células por la microbiota

La microbiota regula la respuesta inmunitaria a través de la secreción de metabolitos grasos de cadena corta (SCFA), los cuales se producen por la fermentación de carbohidratos no digeribles, que incluyen celulosa o inulina. Los principales productos son acetato, propionato y butirato que son absorbidos por el colon. El butirato actúa como una fuente de energía para las células epiteliales y facilita las uniones intercelulares, esta molécula tiene un papel regulador en el equilibrio de Treg/Th17 que influye en la respuesta inmunitaria, al aumentar el porcentaje de Treg y la producción de IL-10 e IL-12 y disminuir los niveles de IL-23. Se ha demostrado que un estado de disbiosis puede alterar la permeabilidad de la barrera epitelial, dando lugar a un padecimiento conocido como «intestino permeable».

La producción de catabolitos a partir de derivados de Trp o Trp-indol es importante para la generación de IL-22,

creando un entorno antiinflamatorio y promoviendo la inmunidad innata.

### ¿Qué sabemos sobre el papel de la microbiota en las enfermedades de autoinmunidad no intestinales?

#### Enfermedad de Graves

La enfermedad de Graves (EG) se caracteriza por la detección de antígenos derivados de la glándula tiroides. En pacientes con EG, la presencia de autoanticuerpos gastrointestinales, en particular ASCA, es muy alta, al igual que la presencia de anticuerpos contra *Yersinia enterocolitica* y contra *Helicobacter pylori*; sin embargo, su frecuencia es variable de un paciente a otro.

#### Tiroiditis de Hashimoto

La tiroiditis de Hashimoto (TH) se caracteriza por la infiltración de células mononucleares en la tiroides con producción de autoanticuerpos contra la tiroglobulina y la peroxidasa tiroideas. Se ha observado que la transferencia de microbiota de ratas con TH a sanas incrementó la susceptibilidad a la tiroiditis autoinmune.

#### Diabetes tipo 1

La diabetes tipo 1 (DT1) se caracteriza por la destrucción mediada por células T (CD4+ y CD8+) de las células pancreáticas  $\beta$ . La evidencia experimental ha demostrado que la microbiota intestinal podría inducir la DT1 al deteriorar el sistema inmunológico en un periodo postnatal temprano. En modelos animales alimentados con una dieta basada en caseína, 10% desarrolló tasas más altas de DT1. La incidencia se debe al porcentaje de caseína en la leche de vaca; también se ha relacionado con la presencia de anticuerpos contra la albúmina de suero bovino. La dieta podría desencadenar el desarrollo de DT1, debido a que contiene antígenos potenciales que deterioran el sistema inmunológico. Existe evidencia que respalda una relación entre la DT1 y la alta permeabilidad intestinal, lo que refleja una respuesta inflamatoria en el intestino.

De manera interesante, se encontraron tres marcadores microbianos (*D. inuisus*, *G. sanguinis* y *B. longum*) que predominaron en niños con DT1D, en comparación con controles sanos. También se ha observado que la familia *Bacteroidaceae* está incrementada en exceso en niños con DT1, junto con una disminución de las especies dominantes de microbiota intestinal como *Bifidobacterium adolescentis* y *B. pseudocatenulatum*.

#### Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inmunológica que tiene como objetivo el sistema nervioso central (SNC). Se demostró que los pacientes con EM tienen baja cantidad de los géneros *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Prevotella* y *Lactobacillus* y mayor abundancia de *Akkermansia*, *Blautia*, *Ruminococcus* y *Bifidobacterium*. *Akkermansia* es un microorganismo degradante de la mucina que transforma la mucina en ácidos grasos de cadena corta, lo que sugiere que este microorganismo podría estar tratando de compensar el estado inflamatorio del paciente con EM.

El polisacárido de *B. fragilis* induce la secreción de IL-10 por linfocitos Tregs, demostrando beneficios al reducir las puntuaciones de encefalomielitis autoinmune experimental (EAE), desmielinización, el IFN $\gamma$  y la IL-17.

La pregunta sobre cómo la microbiota modula la respuesta inmunitaria en la EM aún no se ha resuelto. La evidencia disponible sugiere que la microbiota intestinal puede potenciar o modular la respuesta inmunitaria en la EM, específicamente actuando sobre linfocitos T reg/Th17.

#### Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) se caracteriza por la presencia de una respuesta de anticuerpos hiperactivos y aberrantes a los antígenos nucleares y citoplásmicos. Los pacientes con LES muestran disbiosis intestinal. Se observó una disminución en los *Firmicutes* con un aumento de los filos *Bacteroides*.

En modelos de ratón, las hembras mostraron un desarrollo más acelerado de la enfermedad, que se asoció con niveles disminuidos de *Lactobacillaceae* y niveles aumentados de familias de *Lachnospiraceae*. El tratamiento con probióticos compuesto por miembros de *Lactobacillaceae* se ha utilizado por sus propiedades antiinflamatorias. Se observó incremento en la activación de linfocitos, así como en la diferenciación hacia Th17 en pacientes con LES. Aunque aún no está claro, la evidencia sugiere que la disbiosis observada en los pacientes con LES podría estar relacionada con esta enfermedad.

#### Psoriasis, artritis y otras patologías autoinmunes relacionadas con la piel

La literatura proporciona evidencia de una asociación entre microbiota intestinal con enfermedades inmunes a la piel. La composición de la microbiota intestinal en pacientes con psoriasis mostró una diversidad bacteriana disminuida y una abundancia relativa reducida de algunos taxones bacterianos en comparación con pacientes sanos como *Akkermansia*, *Ruminococcus* y *Pseudobutyribacterium*.

La principal microbiota residente de la piel pertenece a estos filos: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* o *Proteobacteria*. Se ha sugerido que las interacciones entre estos microorganismos en la piel y el sistema inmunológico influyen en la integridad del tejido y la homeostasis. De manera similar a lo que ocurre en el intestino, se ha postulado que la disbiosis de la piel contribuye a la patología de diversas enfermedades autoinmunes de la piel como la psoriasis, la artritis psoriasis y el vitíligo. *Firmicutes* es el *phylum* más abundante y diverso presente en los pacientes con psoriasis con lesiones cutáneas (abundancia relativa de 46.2%). La composición de la microbiota de la piel es diferente en pacientes con psoriasis en comparación con controles sanos; sin embargo, el significado fisiológico de estas diferencias aún no se ha definido.

Los datos obtenidos se utilizaron para caracterizar un microbioma para una piel lesionada y no lesionada. *Methylobacterium* constituye un género exclusivo de la piel lesionada, mientras que *Anaerococcus*, *Microbacterium*, *Streptophyta* y *Nocardia* son exclusivos de la piel no lesionada. No está claro si las diferencias de microbiota entre los grupos son una causa o un efecto de alteración de la fisiología de la piel en las discromías, por lo que se requieren más líneas de investigación.

## Autoinmunidad y microbiota en trastornos psiquiátricos

Los trastornos psiquiátricos tienen etiologías complejas. Las dis regulaciones del sistema inmunológico alterado han surgido como un agente etiológico relevante en varios trastornos psiquiátricos, lo que plantea el concepto de que la autoinmunidad podría ser un factor contribuyente importante. Se analizó la microbiota fecal de una pequeña cohorte de pacientes con psicosis de primer episodio (PPE). Curiosamente, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* se incrementaron en pacientes con PPE, y se correlacionaron con la gravedad de los síntomas psicóticos. También se informó que los niños autistas muestran un incremento de *Lactobacillus* en su microbiota intestinal.

El incremento de la permeabilidad intestinal y las alteraciones en la composición de su microbiota están fuertemente asociados con trastornos psiquiátricos, y podrían representar fuentes potenciales de deterioro inmunológico funcional. La microbiota intestinal parece desempeñar un papel crucial en la comunicación bidireccional entre el tracto gastrointestinal y el SNC. Además de regular las funciones gastrointestinales, se ha demostrado que este eje microbiota-intestino-cerebro modula las funciones cerebrales como el comportamiento emocional y la capacidad de respuesta relacionada con el estrés.

Se observó una disminución del factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC) en pacientes con trastornos depresivos mayores; existen estudios en los que se ha observado que el uso del probiótico *Lactobacillus casei* puede restaurar el fenotipo de comportamiento y los niveles del FNDC; sin embargo, en ratones expuestos a antibióticos se observó una marcada disbiosis, caracterizada por pérdida de diversidad bacteriana, incremento de *Proteobacteria* y *Actinobacteria*, y disminución de *Bacteroidetes* y *Firmicutes*. El tratamiento con probióticos no pudo restaurar este fenotipo bacteriano, aunque estimuló el incremento de *Lachnospiraceae*, un productor de ácidos grasos de cadena corta y degradante de fibra. En los seres humanos, una disminución o un aumento de *Lachnospiraceae* se ha correlacionado con trastornos depresivos mayores, lo que indica que todavía existe controversia sobre la composición de la microbiota en esta patología.

Aún se necesita más información para comprender mejor la influencia de la microbiota en la patogénesis del SNC y para delinear los mecanismos celulares y moleculares involucrados en la comunicación entre la microbiota, el intestino y el cerebro. Además, las implicaciones de la disbiosis intestinal en la etiología y/o la fisiopatología de las enfermedades cerebrales aún no se han definido, por lo cual representan un gran desafío para la investigación médica.

## Factores externos que influyen en la microbiota

La microbiota se establece por muchos factores que determinan las características de cada individuo, incluida la predisposición genética, y una herencia de la madre hacia el feto.

El análisis de la composición de la microbiota demostró la presencia de cuatro grupos dietéticos diferentes. Se observó que la dieta basada en fibra baja en grasa se asoció con una microbiota más diversa. Una dieta alta en grasas se asoció con incremento de las citocinas IFN $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , las cuales se detectaron 16 semanas después de su administración. El grupo *B. fragilis* se observa sólo en pacientes ovo-lacto vegetarianos y

veganos, lo que se asocia con un bajo consumo de proteínas y grasa animal, además de una reducción significativa de las cargas para las bacterias del ácido láctico (BAL). La dieta sin gluten ha demostrado modificación en la microbiota intestinal, dos de los grupos que se reducen con esta dieta son *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* que se consideran parte del grupo de bacterias saludables. En contraste, algunas bacterias oportunistas de la familia *Enterobacteriaceae* se incrementan como resultado de las dietas sin gluten. Las bacterias saludables generalmente utilizan carbohidratos para su metabolismo, los cuales son necesarios para la colonización y la fermentación dentro del tracto gastrointestinal. Una dieta baja en carbohidratos da como resultado niveles bajos de producción de ácidos grasos de cadena corta. El butirato, el propionato y el acetato pueden modular el sistema inmunológico controlando la inflamación y promoviendo un entorno antiinflamatorio en el intestino. Sin embargo, cuando la dieta experimenta un cambio perjudicial, la abundancia de estas bacterias se incrementa y, por lo tanto, se reduce la producción de dichos ácidos grasos. Es común observar alteraciones en estos ácidos en la obesidad, la enfermedad celíaca y la diabetes tipo 2, ya que se ha comprobado que su acción mejora la enfermedad.

Una dieta rica en carbohidratos, cereales integrales y vegetales mejora la disbiosis e incrementa la diversidad de la microbiota.

El uso excesivo de antibióticos puede causar un desequilibrio importante en la microbiota, y una interrupción de la interacción natural entre los microorganismos. La eliminación de microbiota por los antibióticos permite el crecimiento perjudicial de poblaciones de bacterias patógenas, incrementando la probabilidad de una infección.

La restauración de la microbiota puede llevar meses o incluso años, aunque no podrá volver a ser la misma que antes. Los recién nacidos de madres que han recibido antibióticos tienen una composición de microbiota diferente, en comparación con los recién nacidos cuya madre no ha sido tratada con estos fármacos.

Los cambios microbianos observados en las dietas ovo-lacto vegetarianas y veganas, en comparación con los omnívoros, se relacionaron con la presencia de genes de resistencia a antibióticos.

## Conclusiones

La evidencia actual apoya la sugerencia de que los cambios o alteraciones de las especies microbianas que forman parte de la microbiota intestinal afectan el equilibrio de las células Tregs y Th17 en el intestino, lo que podría modificar la respuesta inmunitaria de las enfermedades autoinmunes no intestinales, con lo cual es posible mejorar la evolución de dicha enfermedad.

Por lo anteriormente expuesto, se considera que el intestino desempeña un papel importante en el equilibrio inmunitario para la prevención de enfermedades autoinmunes no intestinales. Aún queda mucho por hacer para comprender bien los mecanismos del sistema de microbiota intestinal que pueden afectar las enfermedades inmunes no intestinales.

*Laura Ortiz Lobato, R3D.*

**Castro-Escamilla O, Aguilar-Flores C, Mora-Velandia LM et al. SEB stimulation induces functional pathogenic features**

**in Th17 cells from psoriasis patients. (La estimulación con el super antígeno de enterotoxina B del *Staphylococcus aureus* induce rasgos funcionales patológicos en las células Th 17 de pacientes con psoriasis).** *J Invest Dermatol.* 2018; 138: 2677-2681.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica en la cual se expresan linfocitos T CD4+ productos de IL-17, los cuales muestran una propiedad llamada plasticidad celular que les confiere la capacidad de adquirir un perfil Th1 en estados inflamatorios crónicos, pasando de una expresión de ROR $\gamma$ t e IL-17 a producir IFN-gamma con pérdida de expresión de IL-17. En este último estado, la célula incrementa sus niveles de proliferación, lo que se ha correlacionado con empeoramiento de la enfermedad de base. Recientemente se ha documentado un papel sinérgico del super-antígeno enterotoxina-B de *Staphylococcus aureus* (ESB) en el comportamiento de estos linfocitos. El objetivo de este estudio fue evaluar las características de las células CD 4+ (Th17) en 52 biopsias de lesiones y 30 biopsias de piel sana en pacientes con psoriasis vulgar posterior a estimulación con ESB.

A nivel basal, la medición de la celularidad en lesiones de psoriasis, específicamente linfocitos CD4+ ROR $\gamma$ t, fue superior comparada con las muestras de piel sin psoriasis. La estimulación con SEB produjo un incremento en la expresión de ROR $\gamma$ t en las células T CD4+ y T-bet en las células Th17. En ambas muestras, la diferencia fue en la expresión de RunX1, la cual sólo se incrementó en las lesiones de psoriasis, lo que se relaciona directamente con la plasticidad hacia Th17 patogénico. Específicamente, este cambio se presentó de manera predominante en la forma de grandes placas.

Posteriormente, se evaluó cómo influía directamente el ESB en la funcionalidad de linfocitos Th17. Los autores describieron que estos linfocitos estimulados aumentaban la producción de IFN- $\gamma$  y disminución de IL-17, y que sólo una población muy reducida secretaba ambas citocinas de forma conjunta. Este perfil citocínico se ha relacionado con la severidad de la enfermedad.

Finalmente, los autores estudiaron si estos fenómenos de plasticidad asociados a ESB sólo se presentaban en linfocitos T residentes de la piel, por lo que se compararon estos efectos con células de la periferia, encontrando que las células de la piel presentaban mayor proliferación y funcionalidad respecto a los linfocitos del torrente sanguíneo, conservando el resto de características previamente descritas.

Se concluye que la estimulación por ESB induce plasticidad en los linfocitos Th17 para que tengan un papel patogénico importante a la inflamación en la enfermedad de base.

Este conocimiento puede ser útil en la evaluación y tratamiento de estos pacientes.

*Erick Alejandro Jiménez Herrera, R2D.*

**Elmore JG, Barnhill RL, Elder DE et al. Pathologists' diagnosis of invasive melanoma and melanocytic proliferations: observer accuracy and reproducibility study. (Diagnóstico histopatológico de melanoma invasivo y proliferaciones melanocíticas: un estudio de precisión y reproducibilidad).** *BMJ.* 2017; 357: j2813.

## Introducción

La incidencia de melanoma se ha incrementado exponencialmente en los últimos años, siendo incluso mayor que la de otros tipos de cáncer, por lo que realizar una adecuada evaluación de lesiones melanocíticas es de suma importancia. La interpretación visual del patólogo es la piedra angular en el diagnóstico de lesiones melanocíticas, incluido el melanoma, aunque estudios previos sugieren que la emisión de diagnósticos entre patólogos es variable.

Se realizó un estudio observacional de reproducibilidad y precisión en el diagnóstico de lesiones melanocíticas entre una gran cantidad de patólogos que ejercen en Estados Unidos con el fin de establecer criterios diagnósticos fiables y predictivos.

## Metodología

Se incluyeron en la investigación 187 patólogos que ejercían en varios estados de Estados Unidos con experiencia en la interpretación de lesiones melanocíticas. Para su elección, los participantes fueron sometidos a una encuesta basal, evaluando sus características en la práctica clínica y personal.

Una vez seleccionados, los patólogos realizaron la interpretación de 240 biopsias de lesiones melanocíticas en dos ocasiones con ocho meses de diferencia. Las interpretaciones de los patólogos se clasificaron en cinco clases: clase I, nevo o atipia leve (no se requiere margen de tratamiento adicional); clase II, atipia moderada (considerar nuevo margen < 5 mm); clase III, atipia grave o melanoma *in situ* (repetir la escisión con márgenes  $\geq$  5 mm, pero < 1 cm); melanoma invasivo pT1a de clase IV (escisión amplia  $\geq$  1 cm de margen); y clase V,  $\geq$  pT1b melanoma invasivo (escisión amplia  $\geq$  1 cm con posible tratamiento adicional como biopsia de ganglio centinela y terapia adyuvante).

Para integrarse en un consenso en cuanto a la terminología empleada, los patólogos proporcionaron sus diagnósticos utilizando el formulario de histología de la Herramienta de Evaluación de Patología Melanocítica y la Jerarquía para Diagnóstico (MPATH-Dx) que contenía 56 términos diferentes, posterior a lo cual realizaron un módulo de retroalimentación personalizado, y por último una encuesta al finalizar la interpretación.

## Resultados

En la fase 1, 187 patólogos realizaron 8,976 interpretaciones de casos independientes que dieron como resultado un promedio de 10 términos diagnósticos diferentes aplicados a cada caso. Los patólogos que diagnosticaron un caso como de clase I o clase V durante la fase 1, tuvieron el mismo diagnóstico en la fase 2 para la mayoría de los casos (clase I 76.7%; clase V 82.6%). Sin embargo, la reproducibilidad intraobservador fue menor en los casos interpretados como clase II (35.2%), clase III (59.5%) y clase IV (63.2%). Los porcentajes promedio de concordancia interobservador fueron más bajas, pero con tendencias similares. La variación en la precisión diagnóstica utilizando el consenso de patólogos experimentados como referencia fue la siguiente: en las lesiones de clase I fue del 92% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 90 a 94%). En la clase II fue de 25% (IC: 22 a 28%). En

la clase IV fue de 40% (IC: 37 a 44%). En la clase V fue de 43% (39 a 46%), y en la clase VI fue de 72% (IC 69 a 75%).

Finalmente, en la encuesta postinterpretación, la mayoría de los patólogos (96%) pensaron que era muy probable que la atención al paciente mejoraría con el uso de una taxonomía estandarizada como la herramienta MPATH-Dx en el diagnóstico de las lesiones cutáneas melanocíticas, y casi todos los participantes (98%) declararon también que probablemente adoptarían dicho instrumento en su propia práctica clínica, si estuviera disponible.

### Conclusión

El diagnóstico de lesiones melanocíticas que abarca desde nevos moderadamente displásicos hasta melanoma invasivo en etapa temprana, no fue reproducible ni preciso en este gran estudio de patólogos en los EUA. Se requiere realizar mayor esfuerzo para mejorar la práctica clínica, en el que se debe incluir el uso de un sistema de clasificación estandarizado, el reconocimiento de la inexactitud en los informes de patología y el desarrollo de herramientas como marcadores moleculares para respaldar las evaluaciones visuales de los patólogos.

Vianey Venecia Landini Enríquez, R3.

**Abbott LM, Magnusson RS, Gibbs E et al. Smartphone use in dermatology for clinical photography and consultation: current practice and the law. (El uso del smartphone para la fotografía clínica y consulta de información en dermatología: la práctica actual y la ley). Australas J Dermatol. 2018; 59: 101-107.**

### Introducción

Debido al impacto que los *smartphones* (teléfonos inteligentes) tienen en el manejo de la información en especialidades médicas de gran apoyo visual, como la dermatología, la cirugía plástica, la ortopedia y la cirugía maxilofacial se hace evidente el riesgo de afectar la privacidad y la seguridad de los pacientes, repercutiendo en los estándares profesionales que derivan de la ética médica.

### Método

En el año 2016, los dermatólogos australianos recibieron la invitación del Consejo Australiano de Dermatología para participar contestando 24 preguntas de manera confidencial y anónima utilizando la plataforma SurveyMonkey. El cuestionario incluía preguntas como cuáles eran las razones y el método para la captura, transmisión o almacenamiento de imágenes clínicas; si se obtuvo el consentimiento informado, la relevancia de la información, y el grado de conocimiento de las guías y políticas de trabajo.

La presente investigación fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación en Salud del norte de Sídney.

El análisis se realizó con el programa SAS 9.3, categorizando las variables y empleando la prueba de  $\chi^2$ , y para los datos, la prueba U Mann-Whitney o Kruskal-Wallis.

### Resultados

- Se registraron 105 encuestas, sólo un dermatólogo fue excluido debido a que su práctica clínica no se lleva a cabo en Australia, y tres no concluyeron el cuestionario.
- Se incluyeron en el análisis 101 dermatólogos, 45% de ellos dedicados a la práctica privada, 21% a la pública, y 35% a ambas; 28% con menos de cinco años de práctica clínica, 28% de 5 a 10 años, 21% de 11-20 y 24% con más de 20.
- El 97% de ellos utiliza un *smartphone* y el 89% envía y recibe fotografías clínicas, principalmente los dermatólogos jóvenes, tomando fotografías al menos semanalmente. Quienes desempeñan su función en el ámbito público recibían más imágenes que los del ámbito privado ( $p = 0.02$ ).
- La mayoría de los dermatólogos justificaron que la relevancia del envío y recepción de fotografías clínicas era de suma importancia para el manejo efectivo del paciente.
- Quienes consultaban las imágenes clínicas eran médicos generales, otros dermatólogos o directamente pacientes.
- La toma de fotografías con *smartphone* fue generalmente con el propósito de obtener opinión clínica de un colega (60%), para monitoreo del progreso del paciente (55%), para comunicación del caso con otros médicos (54%), fines académicos (38%), investigación (12%) o como un respaldo en caso de que su cámara fotográfica fallara (8%).
- Las imágenes clínicas eran recibidas para obtener opinión diagnóstica (90%) y recomendación de tratamiento (85%), de las cuales 25% no se documentó en el expediente clínico.
- De los dermatólogos 51% almacenaron las imágenes clínicas en el expediente clínico, 46% en el teléfono celular, 27% en la computadora personal y 8% en el correo electrónico y otros dispositivos electrónicos, como *tablets*. De ellos 82% contaban con contraseña de bloqueo en el *smartphone*.
- El consentimiento para la toma de fotografía no se documentó en el expediente clínico, sólo se obtuvo de manera verbal en 46% de los casos.

### Conclusión

Debido a la gran frecuencia del uso de la tecnología con los *smartphones* para envío y recepción de imágenes clínicas, los médicos deben conocer que actualmente las disposiciones legales y profesionales siguen siendo débiles, lo cual aumenta la vulnerabilidad en la práctica clínica. Se requiere el desarrollo de políticas y *software* adecuados que aseguren la protección de datos de pacientes, practicantes y médicos.

César Alejandro Reyes Salcedo, R3D.

**Bowles VM, VanLuvanee LJ, Alsop H et al. Clinical studies evaluating abametapir lotion, 0.74%, for the treatment of head louse infestation. (Ensayos clínicos para la evaluación de la loción de abametapir al 0.74% en el tratamiento de pediculosis). Pediatr Dermatol. 2018; 35: 616-621.**

El parásito *Pediculus humanus* variedad *capitis* ha infestado a los humanos por miles de años. Se calcula que la pediculosis

afecta anualmente 6-12 millones de personas en los Estados Unidos de América, principalmente a niños entre tres y 12 años de edad. Los efectos de esta infestación incluyen exocoraciones e infecciones secundarias al rascado, insomnio y disrupción social. La mayoría de los casos son tratados con medicamentos de venta libre que actúan sobre el sistema neurológico de las formas adultas de las liendres. Sin embargo, el amplio uso de estos compuestos y su mecanismo de acción en común contribuyen a la generación de resistencia y disminución en la efectividad de dichos productos. El ciclo de vida de las liendres varía de 33 a 35 días, abarcando la fase de huevecillo, ninfa y adultos. Si un producto no puede eliminar los huevecillos de las liendres por acción química o física, puede ser necesario un segundo tratamiento para eliminar las ninfas que emergen de los huevecillos no afectados por el primer tratamiento. La evidencia sugiere que las proteasas, incluyendo a las metaloproteinasas, están involucradas en el proceso de eclosión de las liendres. El abametapir es un inhibidor de metaloproteinasas, las cuales son importantes para la supervivencia de las liendres y el desarrollo de sus huevecillos. La eficacia de la loción de abametapir 0.74% ha sido evaluada previamente por su capacidad para eliminar las liendres después de una sola aplicación en más del 80% de los casos estudiados, después de una aplicación de 10 minutos, sin requerir eliminación mecánica.

Se realizaron dos ensayos clínicos, aleatorizados, multicéntricos, doble ciego controlados con placebo, en sujetos de seis meses de edad y mayores para comparar la efectividad de la loción de abametapir contra el vehículo control para eliminar las liendres sin requerir eliminación mecánica con peine. Se reclutaron hombres y mujeres de seis meses de edad o mayores, con pediculosis y, debido a la naturaleza contagiosa de la enfermedad, todos los miembros de la familia con pediculosis fueron incluidos en el estudio. Fueron excluidos aquellos pacientes con tratamiento previo en las últimas dos semanas que cursaban con otras dermatosis en piel cabelluda diferentes a pediculosis, o antecedentes de hipersensibilidad a la permeterina. Cada sujeto recibió una botella de 200 g con formulación idéntica para ambos grupos con instrucciones para su aplicación en casa. En el día 0 se aplicó la loción de abametapir en el pelo seco desde la línea de implantación de frontal hasta occipital, abarcando hasta la porción distal del pelo, durante 10 minutos con posterior enjuague con agua. El objetivo primario fue determinar la proporción de sujetos índices (miembro del hogar más joven con  $\geq 3$  liendres vivas en el tamizaje) dentro de la muestra de intención y tratar que estuvieran libres de liendres en el día 14 de seguimiento. Los miembros del hogar de mayor edad con una o más liendres vivas al momento del tamizaje, fueron asignados como sujetos no índices y recibieron el mismo tratamiento que los sujetos índices en su hogar.

Respecto a los resultados, en la población en estudio (sujetos índices, N = 216) los sujetos que recibieron tratamiento con loción de abametapir, 81.5% estaban libres de liendres en el día 14 posterior a una sola aplicación del tratamiento, en comparación con 49.1% tratados con vehículo ( $p < 0.001$ ). Dentro de la población de sujetos índices y no índices (N = 704) 85.9% se encontraban libres de liendres al día 14 de seguimiento, posterior a la administración de aplicación única de abametapir, en comparación con 61.3% en el grupo control ( $p$

$> 0.001$ ). Los efectos adversos más frecuentemente reportados fueron eritema (4.0%), erupción cutánea (3.2%) y sensación de quemadura (2.6%).

En conclusión, la loción de abametapir 0.74% demostró efectividad en la eliminación de liendres al día 14 después del tratamiento en sujetos de seis meses de edad y mayores con una aplicación de 10 minutos. La incidencia de efectos adversos reportados fue baja, y se resolvieron sin incidentes (incluyendo uno de gravedad, pero no relacionado con el fármaco en estudio). La inhibición de procesos dependientes de metal, incluyendo las metaloproteinasas de las formas adultas y huevecillos de las liendres, es un mecanismo de acción nuevo que no se ha utilizado previamente en el tratamiento de la pediculosis.

*Rut Priscila Quezada Morales, R3D.*

**Cheng JY, Li FY, Ko CJ et al.** Cutaneous squamous cell carcinomas in solid organ transplant recipients compared with immunocompetent patients. (Carcinoma espinocelular cutáneo en receptores de trasplante de órgano sólido, comparado con pacientes inmunocompetentes). *JAMA Dermatol.* 2018; 154: 60-66.

## Objetivo

Comparar los resultados asociados con el comportamiento agresivo del carcinoma espinocelular (CEC) en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido (RTOS) y pacientes inmunocompetentes de alto riesgo.

## Diseño, lugar y participantes

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo con 58 RTOS y 40 pacientes inmunocompetentes evaluados en la Clínica Dermatológica de Trasplantes de Yale en New Haven, Connecticut que tuvieron al menos un CEC confirmado por histopatología, entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2015.

## Principales resultados y medidas

La principal variable estudiada fue la medida de la profundidad tumoral del CEC. Las variables secundarias que reflejaban la agresividad del tumor fueron invasión perineural, metástasis regional, metástasis ganglionares, muerte específica por enfermedad y muerte general.

## Resultados

Los grupos de RTOS e inmunocompetentes fueron estadísticamente similares con respecto a raza y sexo, la atención al paciente, tiempo de seguimiento, número de lesiones cutáneas y terapias quimiopreventivas. Los RTOS desarrollaron un CEC que no pareció ser significativamente más agresivo que los observados en el grupo control (inmunocompetentes). Los RTOS tampoco desarrollaron tumores significativamente más gruesos que el grupo control (mediana de la profundidad del tumor [IQR], 1.30 [0.90-1.60] mm en 35 RTOS) contra 1.22 [1.10-1.60] mm en 20 pacientes inmunocompetentes.

### Conclusiones y relevancia

El riesgo aumentado y el potencial de comportamiento agresivo de los CEC en los RTOS pueden ser manejados de manera satisfactoria a un nivel comparable con el de los individuos inmunocompetentes de alto riesgo, a través de estrecha adherencia a recomendaciones actuales de vigilancia dermatológica.

El aumento de aproximadamente 100 veces la incidencia de carcinoma espinocelular (CEC) en receptores de trasplante de órgano sólido (RTOS) en comparación con la población general está bien documentada en la literatura. En general, la evidencia parece confirmar que un subgrupo de CEC en RTOS puede comportarse de manera agresiva.

*Mireya Barragán Dessavre, R3D.*