



Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Gil-Aliberas N, Garcia-Gimenez V. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants –ASIA– related to biomaterials: analysis of 45 cases and comprehensive review of the literatura. (Síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes relacionado a biomateriales: análisis de 45 casos y revisión exhaustiva de la literatura). Immunol Res. 2018; 66: 120-140.

Existe en el mundo un interés creciente en los tratamientos médicos para prevenir o reducir el envejecimiento cutáneo, ya sea con propósito médico o cosmético. La Sociedad Americana de Cirugía Plástica y Estética confirmó que sólo en los Estados Unidos más de 10 millones de pacientes han tenido alguna inyección de biomateriales de relleno. Inicialmente no se reportaban efectos adversos; sin embargo, respuestas inflamatorias de comienzo tardío se ven en 2-5% de los casos. La mayoría son localizados, pero también se han reportado reacciones sistémicas.

En los individuos genéticamente predispuestos, los efectos de diversas moléculas pueden actuar como desencadenantes, evolucionar a enfermedades inflamatorias generalizadas y eventualmente presentar síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA). Recientemente existen dos diferentes conjuntos de criterios diagnósticos. Los primeros fueron propuestos por Shoenfeld y son los aceptados actualmente; sin embargo, algunos de sus elementos son muy subjetivos. El segundo conjunto de criterios fue propuesto por Alijotas-Reig en un intento por evitar los elementos subjetivos, pero aún están a la espera de validación.

En esta exhaustiva revisión se realiza un estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes españoles. Se analizaron los datos clínicos, de laboratorio e histopatológicos de 45 casos de pacientes que sufrieron enfermedad inflamatoria/autoinmune no infecciosa de comienzo tardío relacionado a biomateriales. Se define como tardío al presentado tres meses o más después de la última inyección del biomaterial de relleno o las prótesis. Todos los casos tuvieron síntomas sistémicos que los categorizaron como ASIA. Las manifestaciones inflamatorias en el sitio de inyección precedieron a las manifestaciones sistémicas en la mayoría de los casos. Se encontraron anomalías en las muestras sanguíneas. Los nódulos inflamatorios localizados y paniculitis evolucionaron a una variedad de trastornos autoinmunes como tiroiditis autoinmune, paniculitis, enfermedad no diferenciada del tejido conjuntivo, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, poliartritis seropositiva, vasculitis leucocitoclástica, sarcoidosis, entre otras.

Además se realiza una revisión de los biomateriales y del ASIA:

Para desencadenar una de estas respuestas inmunitarias, los rellenos pueden actuar como antígeno dirigido a los linfocitos T, como un superantígeno o como adyuvante. Un adyuvante inmunológico es una sustancia que mejora la respuesta inmunitaria específica contra un antígeno, sin desencadenar una respuesta inmunitaria por cuenta propia.

Los adyuvantes tienen la capacidad de estimular crónicamente el sistema inmunológico y eso refleja su efecto en la vía de la inmunidad innata. Los adyuvantes también protegen a los antígenos de ser degradados. Ciertas sustancias que se usan como

relleno pueden actuar como adyuvantes como el silicón de grado médico, los componentes del ácido hialurónico, las acrilamidas, los bioimplantes, la silicona pura y el aceite mineral, las cuales se han asociado con ASIA.

A los efectos adversos de los biomateriales de relleno por lo regular se les asocia con las reacciones de hipersensibilidad tipo IV, de acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs. Los traumatismos locales, las infecciones, las inyecciones de rellenos o las vacunas pueden actuar como factores desencadenantes. Las correlaciones clínicas recalcan el posible papel de los agentes infecciosos como factores desencadenantes del desarrollo de estas reacciones patológicas inmunológicamente mediadas.

Los adyuvantes activan el sistema inmunológico innato, ya que pueden mimetizar ciertas moléculas como elementos de paredes bacterianas que se unen a los receptores tipo Toll y son captadas por las células presentadoras de antígeno. Otros mecanismos inmunológicos propuestos son: 1) inducción de la liberación de antígenos de forma progresiva, por lo que hay una exposición más prolongada a las células presentadoras de antígeno; 2) conversión de antígenos solubles a la forma particulada, por lo que se facilita la fagocitosis por las células presentadoras de antígeno; 3) aumento de las reacciones locales inflamatorias por liberación de citocinas proinflamatorias.

Miyoshi describió en 1964 por primera vez las posibles complicaciones del tratamiento con rellenos (silicona y parafina) y lo llamó «enfermedad humana por adyuvantes». Más recientemente, Shoenfeld y Agmon-Levin acuñaron el término «ASIA» (*Autoimmune/inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants*).

Son escasos los reportes de biomateriales o de metales pesados como causa de ASIA. En la mayoría de los casos, el silicón es el material involucrado con mayor frecuencia, ya sea como relleno inyectado o como prótesis, usualmente como implantes mamarios. Las inyecciones de silicón han sido asociadas con diversas enfermedades autoinmunes como esclerosis sistémica, artritis reumatoide, entre otras.

Respecto a los rellenos que no son de silicón, se refieren particularmente al ácido hialurónico, al metacrilato y a los ácidos poli-L-lácticos y los componentes de la acrilamida o a la combinación de ellos. El ácido hialurónico es el relleno más utilizado y es capaz de inducir o provocar reacciones adversas mediadas inmunológicamente y de comienzo tardío, algunas de las cuales reúnen los criterios para ASIA.

La baja prevalencia de estas enfermedades autoinmunes/granulomatosas, inducidas por diversos adyuvantes como la silicona y otros biomateriales, puede indicar un antecedente genético predisponente. De hecho, se ha encontrado que las combinaciones de haplotipos HLA-B*8 y HLA-DRB1*03 son un marcador de riesgo específico de estos trastornos.

En conclusión, los biomateriales de relleno y las prótesis pueden provocar enfermedad autoinmune sistémica de comienzo tardío y reunir los criterios para ASIA; o presentar de forma primaria reacciones inflamatorias locales/regionales que eventualmente pueden evolucionar a enfermedad sistémica autoinmune y/o granulomatosa y reunir criterios de ASIA.

Criterios diagnósticos de ASIA de acuerdo a Shoenfeld:



Criterios mayores

- Tiempo de latencia variable desde meses hasta años.
- Exposición a estímulos externos (infección, vacunas, silicón) antes de los signos clínicos.
- Parafina o silicón inyectado que actúan como adyuvante.
- Aparición de manifestaciones clínicas típicas.
- Granuloma tipo cuerpo extraño puede ser observado en los drenajes de los nodos linfáticos.
- Mialgias, miositis y debilidad muscular.
- Artralgias y/o artritis.
- Presencia de cualquier anticuerpo.
- Fatiga crónica, sueño no reparador, trastornos del sueño.
- Los síntomas pueden desaparecer después de que el material extraño es removido.
- Manifestaciones neurológicas.
- En el tejido analizado se debe excluir infección o neoplasia.
- Alteraciones cognitivas, pérdida de memoria.
- Pirexia, boca seca.
- Remoción del agente causante induce mejoría del cuadro.
- Biopsia típica de los órganos involucrados.

Criterios menores

- Aparición de autoanticuerpos o anticuerpos dirigidos contra el adyuvante.
- Otros síntomas clínicos (por ejemplo: síndrome de intestino irritable).
- HLA específicos (por ejemplo: HLD-DRB1, HLA-DQB1).
- Evolución hacia una enfermedad autoinmune (por ejemplo: esclerosis múltiple y esclerosis sistémica).

Adriana Ramírez Rico, R1D.

Nogueira AR, Shoefel Y. Microbiome and autoimmune diseases: cause and effect relationship. (Microbioma y enfermedades autoinmunes: relación causa y efecto). *Curr Opin Rheumatol*. 2019; 31: 471-474.

En el cuerpo humano existen millones de microorganismos que colonizan piel y mucosas de manera fisiológica, se le conoce como microbiota humana y está constituida por hongos, bacterias, virus y protozoarios. La colonización por microorganismos inicia desde la etapa prenatal. La microbiota se le conoce como un ecosistema complejo y dinámico en el cuerpo humano que algunos autores han descrito como un órgano con funciones endócrinas. Existe una interacción entre la microbiota y el sistema inmunológico, con la cual se genera un balance entre ellos, creando una tolerancia inmunológica. No se conoce el mecanismo exacto de esto, aunque en algunas situaciones desempeñan un papel protector contra el desarrollo de ciertas enfermedades, y por otro lado pueden ser factor de riesgo de desarrollarlas. El desbalance entre estos dos elementos se llama disbiosis o pérdida de tolerancia inmunológica, la cual es responsable de originar enfermedades autoinmunes.

La microbiota intestinal es la más investigada y ha sido motivo de muchos estudios en los últimos años. Una de las primeras asociaciones de la microbiota intestinal y el desarrollo de enfermedades autoinmunes fue la colonización o enfermedad periodontal por *Porphyromonas gingivalis* y el desarrollo de artritis reumatoide (AR). Se observó que pacientes portadores de esta bacteria tenían

una reacción cruzada con antígenos propios, la cual desarrollaba anticuerpos antipeptido citrulinado, ocasionando artritis y erosiones óseas. Otras bacterias asociadas al desarrollo de artritis reumatoide descritas en modelos experimentales en ratones son: *P. copri*, con la que se observó una aparición temprana de artritis con mayor incidencia de enteritis y niveles elevados de Th17; *Collinsella aerofaciens* que demostró una elevada expresión de IL-17, con menor expresión de proteínas *tight junctions* a nivel intestinal y con mayor incidencia de artritis.

En el lupus eritematoso sistémico realizado en modelos con ratones se ha descrito una asociación con la translocación de *Enterococcus gallinarum*, en la que se observó incremento en los niveles de linfocitos Th17, con un elevado título de anticuerpos y muerte a edad temprana. Por otro lado, *Lactobacillus* en ratones con lupus eritematoso sistémico se asociaba a mayor severidad de nefritis, pero además se observaron menores niveles de citocinas proinflamatorias, y un balance en células Treg con células Th17.

Otra enfermedad autoinmune a la que se ha asociado la microbiota como parte del mecanismo fisiopatológico es la esclerosis múltiple (EM). La bacteria *Akkermansia muciniphila* se inoculó de pacientes con EM en ratones sanos, estos últimos desarrollaron con mayor frecuencia encefalomielitis autoinmune. Por otro lado, en la inoculación de *P. distasonis* de pacientes con EM a ratones se observó un efecto protector con mayor expresión de linfocitos Treg.

Todos estos hallazgos reflejan la importancia de realizar mayores estudios de la microbiota intestinal, y en el resto del cuerpo, asociada al desarrollo de enfermedades autoinmunes. También para que un futuro, con base en estas investigaciones, ciertos microorganismos presentes en la microbiota puedan beneficiar a los pacientes como inmunoterapia para tratamiento de enfermedades autoinmunes.

Martha Gabriela Contreras Moreno, R1D.

Stefanadi EC, Dimitrakakis G, Antoniou CK, Challoumas D, Punjabi N, Dimitrakaki IA et al. Metabolic syndrome and the skin: a more than superficial association. Reviewing the association between skin diseases and metabolic syndrome and a clinical decision algorithm for high risk patients. (El síndrome metabólico y la piel: una asociación más que superficial. Revisión de la asociación entre enfermedades dermatológicas y síndrome metabólico, y un algoritmo para pacientes de alto riesgo). *Diabetol Metab Syndr*. 2018; 10: 9.

Existe un gran interés respecto a las comorbilidades asociadas con el síndrome metabólico, el cual comprende una combinación de parámetros cuya base fisiopatológica reside en la resistencia a la insulina y que predisponen al paciente a desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular. El diagnóstico de síndrome metabólico comprende los siguientes parámetros: aumento de la circunferencia de la cintura, hipertrigliceridemia, bajos niveles de HDL, aumento de la presión arterial e hiperglucemia en ayuno.

Existen varios estudios que investigan el síndrome metabólico y su relación con psoriasis y otras afecciones inflamatorias de la piel, pero también se ha intentado asociar con el envejecimiento cutáneo, neoplasias y enfermedades cutáneas autoinmunes.

Algunas de las asociaciones que se encontraron en esta variedad de estudios son la bien conocida relación con psoriasis, en

la que hay mayor incidencia de pacientes que cumplen criterios para síndrome metabólico; pacientes con dermatitis atópica que también presentan alteraciones en los parámetros de síndrome metabólico; otras enfermedades inflamatorias como liquen plano se han asociado a inflamación crónica, así como una asociación positiva con pénfigo y lupus eritematoso sistémico. Las personas con acné son más propensas a tener resistencia a la insulina, la cual a su vez se ha encontrado en pacientes con alopecia androgénica de inicio temprano, hidradenitis supurativa y rosácea. Los pacientes con melanoma sufren con mayor frecuencia de hipertensión arterial con una relación positiva también para pacientes con carcinoma espinocelular. Además de las ya conocidas manifestaciones asociadas a DM2 como acantosis nigricans, granuloma anular o necrobiosis lipoídica.

Ya que el síndrome metabólico puede derivar en complicaciones como enfermedad cardiovascular, es evidente que el diagnóstico temprano resulta muy importante, y la adecuada intervención terapéutica en estos pacientes puede conducir a una mejoría tanto en las condiciones generales de la piel como en la gravedad de algunas enfermedades, por lo que es un tema de gran interés actual.

María José García Alonso, R1D.

The Lancet. The elusive end to HIV in the USA. (El elusivo fin del VIH en Estados Unidos de América). *The Lancet*. 2019; 394: 2125.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) reportan los datos del Sistema Nacional de Vigilancia del VIH: estado de la prueba del virus de inmunodeficiencia humana, supresión viral y profilaxis preexposición al VIH, publicado el 3 de diciembre de 2019.

El número de infecciones nuevas de VIH continúa alrededor de 38,000 y la proporción de personas con infecciones que han sido diagnosticadas ha incrementado a 86%. Sin embargo, a pesar de la disponibilidad de antirretrovirales altamente efectivos, sólo 63% de los pacientes con diagnóstico de VIH tienen una carga viral indetectable y únicamente 18% de 1.2 millones de estadounidenses que deberían tener profilaxis preexposición la estaban recibiendo. Los grupos con la menor supresión viral son los más jóvenes (13-24 años), hombres de raza negra y consumidores de drogas intravenosas.

En febrero de 2019 se anunció la iniciativa federal *Terminando la epidemia de VIH*, su objetivo es eliminar la epidemia de VIH en 10 años, reduciendo el número de nuevas infecciones por VIH en 75% los primeros cinco años y en 90% para el año 2030.

La profilaxis preexposición es uno de los pilares para la iniciativa antes descrita, existen dos esquemas: emtricitabina más fumarato de tenofovir y emtricitabina más alafenamida de tenofovir, los cuales previenen la infección por VIH-1 cerca de 99%.

En septiembre de 2019, el Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) anunció un contrato con Gilead por \$6 millones de dólares para distribuir los fármacos antes mencionados que manufacturan. En la misma fecha del reporte de la CDC el 3 de diciembre de 2019, el secretario de HHS Alex Azar anunció el programa *Ready, Set, PrEP* como una expansión histórica al acceso de los medicamentos para la prevención del VIH. El programa antes mencionado dará el tratamiento preexposición sin costo a: personas con prueba negativa para VIH, que necesiten prescripción de un proveedor médico y para aquéllos que no están asegurados o cuyo seguro no incluye la cobertura de esos

medicamentos. Sin embargo, el programa únicamente ha logrado incluir a 4,250 individuos en los primeros seis meses, de los cuales una fracción podrá beneficiarse del tratamiento preexposición, lo cual continúa siendo una cifra baja.

Además del número de beneficiados por el programa, existen otras críticas como el alto costo de la medicación preexposición, la demora en el suministro de recetas por el pequeño número de proveedores, la disparidad en la captación y disponibilidad para los pacientes de regiones más afectadas como el sur del país y los gastos por costos de servicios clínicos y pruebas de laboratorio que los pacientes deben realizarse cada tres meses.

A partir de todo lo antes comentado, en colaboración con un grupo de investigadores líderes en VIH y académicos, *The Lancet* publicará una serie histórica del VIH en Estados Unidos, incluyendo temas como el sistema de salud, aspectos económicos y factores demográficos que se encuentran involucrados en el curso de la epidemia, ya que si no se abordan esos temas, no importa que tan efectivo sea al tratamiento preexposición, el fin del VIH en EUA aún no se vislumbra.

Karen Montserrat Ramírez Gómez, R1D.

Payandeh Z, Yarahmadi M, Nariman-Saleh-Fam Z, Tarhriz V, Islami M, Aghdam AM et al. Immune therapy of melanoma: overview of therapeutic vaccines. (Inmunoterapia del melanoma: descripción general de las vacunas terapéuticas). *J Cell Physiol*. 2019. doi: 10.1002/jcp.28181

El melanoma es una forma de tumor cutáneo maligno que se desarrolla a partir de la aparición de mutaciones genéticas en las células especializadas llamadas melanocitos. Se conocen tres subtipos: el melanoma nodular, el melanoma lentiginoso acral (ALM), el lentigo maligno y el melanoma de propagación superficial (SSM). La mutación en la activación del proto-oncogén BRAF en V600E se observa entre 40 y 60 % de todos los casos de melanoma que causa un exceso de señales de crecimiento.

Existen varias estrategias terapéuticas. Recientemente, se ha propuesto la terapia dirigida al sistema inmunitario o el uso de anticuerpos monoclonales terapéuticos que pueden directamente matar a la célula cancerígena, inducir apoptosis o generar un ambiente tóxico mediante complemento o células inmunes.

Ipilimumab (Yervoy) es un anticuerpo (IgG1) recombinante anti CTLA-4 (proteína de membrana que funciona como regulador negativo de las células T). Este anticuerpo se une y bloquea la acción de CTLA-4, por lo que aumenta la respuesta inmunitaria contra células cancerígenas. Estudios han verificado su efectividad como monoterapia y como terapia combinada con otras terapéuticas como quimioterapia, vacunas e interleucinas (IL-2), demostrando en todos los casos mayor regresión del cáncer.

Tremelimumab (CP-675,206) es un IgG2 específico para CTLA-4. Este anticuerpo se une a CTLA-4 y bloquea su unión con los ligandos de las células presentadoras de antígeno y como tal inhibe la activación de células T. Aunque sigue en ensayos clínicos, se ha demostrado que es menos eficaz que ipilimumab y no ha demostrado superioridad estadística sobre los DTIC, siendo ipilimumab el único anticuerpo que ha demostrado hasta la fecha eficacia contra el melanoma.

Pembrolizumab o lambrolizumab (Keytruda) es el primer inhibidor de PD-1, es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4) que aumenta la secreción de citocinas antitumorales. Se

ha demostrado que su uso ha aumentado la tasa de regresión de melanoma hasta por más de 13 meses. No se ha reportado hasta la fecha ningún caso de toxicidad severa por su uso. Los efectos adversos más comunes son *rash*, fatiga, prurito, artralgias, elevación de amilasa y diarrea.

Nivolumab es otro anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4) contra PD-1. Se encontró que es bien tolerado con efectos leves de diarrea, fatiga, prurito y náusea. Por su baja toxicidad puede utilizarse como monoterapia o en combinación a otras terapias para melanoma.

El uso simultáneo de inhibidores de CTLA-4 y PD-1 es adecuado para el tratamiento de pacientes con melanoma. La combinación de nivolumab e ipilimumab es una opción efectiva, aunque aumenta la tasa de efectos adversos. Aún se necesitan más ensayos clínicos para definir la mejor terapia.

Daclizumab es un anticuerpo humanizado (IgG1) que se une a CD25, que regula a supresores antitumorales. Hasta ahora no ha demostrado efectos en el aumento del potencial de las vacunas.

El principal objetivo de las vacunas es inducir una respuesta inmunitaria activando células T específicas. Las vacunas reducen el tamaño del tumor, volumen y por consecuencia crean una memoria inmunitaria. Synchotrope es un plásmido de ADN. Se encontraron grados 1 y 2 de toxicidad. La vacuna fue segura y bien tolerada. El uso de vacuna pINGmuTyr demostró sólo grado 1 de toxicidad en el sitio de inyección e indujo una respuesta en 40% de los pacientes.

Los estudios que utilizaron DC subcutánea con antígenos asociados a tumores comparados contra inyecciones de células de cáncer irradiadas en melanoma han revelado un aumento en la supervivencia de 72 contra 31% a los dos años.

Se concluye que utilizar los anticuerpos monoclonales junto a las vacunas es más eficaz que el uso como monoterapia, siendo la mejor terapia el uso de anti-PD-1 junto a ipilimumab.

Daniela Marín Rivera, R1D.

Acmaz G, Cinar L, Acmaz B, Aksoy H, Yusuf Taner Kafadar, Madendag Y et al. The effects of oral isotretinoin in women with acne and polycystic ovary syndrome. (Efectos de la terapia con isotretinoína oral en mujeres con acné y síndrome de ovario poliquístico). *BioMed Research International*. 2019. doi.org/10.1155/2019/2513067

El acné vulgar es una característica bien conocida del síndrome de ovario poliquístico (SOP) y puede presentarse hasta en 62% de las pacientes con este diagnóstico durante la adolescencia. Aunque los anticonceptivos orales se usan ampliamente como parte del tratamiento, las pacientes pueden negarse a recibir el tratamiento debido a los potenciales efectos adversos o podría haber contraindicaciones para su uso como tabaquismo, migraña o eventos tromboembólicos. El objetivo de este estudio fue determinar los efectos de la isotretinoína en pacientes con SOP con acné quístico severo.

Metodología

Se trata de un estudio prospectivo realizado en el Departamento de Obstetricia de *The Kayseri Education and Research Hospital of Medicine* y el Departamento de Dermatología de *The Gynecology and Erciyes University School of Medicine*. Se incluyó un total de

40 pacientes con acné y SOP que no fueron candidatas para el uso de anticonceptivos orales. En todas se realizó una exploración física para determinar el puntaje en la escala modificada de Ferriman-Gallwey y en el acné *score*. Se utilizó acetato de medroxiprogesterona 10 mg/día por 10 días para inducir sangrado menstrual en pacientes con SOP con oligomenorrea o amenorrea. Se establecieron para cada una niveles basales de T4 libre, T3 libre, TSH, FSH, LH, estradiol (E2), insulina, IGF-1, proteína de unión a hormonas sexuales, DHEA, testosterona libre y testosterona total en los días 2-5 del ciclo menstrual, así como biometría hemática, ALT, AST, colesterol, triglicéridos y niveles de lipoproteína de alta densidad. Posteriormente se inició tratamiento con isotretinoína oral 0.6-0.8 mg/kg, hasta una dosis total de 120-150 mg/kg. Se inició con una dosis diaria de 20 mg, con incrementos graduales hasta de 40 mg/día y se dio seguimiento mensual, con nueva toma de estudios de laboratorio a los seis meses.

Los criterios de exclusión fueron: presencia de una enfermedad dermatológica diferente a acné, enfermedad sistémica, embarazo o lactancia, uso de antidepresivos, hormonas esteroideas, estabilizadores del estado de ánimo, cafeína, alcohol o tabaco o historia de cirugía ovárica o cirugía abdominal por endometriosis, así como enfermedades infecciosas.

El SOP se diagnosticó con base en los criterios de Rotterdam (oligomenorrea o amenorrea, hiperandrogenismo, ovarios poliquísticos y exclusión de otras patologías). Se evaluó la morfología ovárica mediante USG.

Resultados

Se observó una disminución en el puntaje de la escala modificada de Ferriman-Gallwey (antes del tratamiento: 11.75 ± 4.07 ; posterior al tratamiento 11.08 ± 3.74 ; $p = 0.011$) y en el acné *score* (antes del tratamiento: 2 (2-3); posterior al tratamiento 0 (0-0.75); $p \leq 0.001$), así como una disminución en el volumen ovárico bilateral (volumen ovárico derecho antes del tratamiento: 11 (8-13) y posterior al tratamiento 9 (7-11.75); $p \leq 0.026$; volumen ovárico izquierdo antes del tratamiento 10.5 (8-13.75) y posterior al tratamiento 8 (7-10.75), $p = 0.018$) posterior al tratamiento con isotretinoína. Se observó además una disminución significativa en los niveles de testosterona libre (antes del tratamiento: 1.79 (1.35-2.35); posterior al tratamiento: 1.51 (1.21-2.01), $p = 0.024$). Los niveles de colesterol y triglicéridos se incrementaron después del inicio del tratamiento con isotretinoína, pero permanecieron dentro de los rangos normales.

Discusión

En el presente estudio se encontró una disminución en la puntuación de la escala mFG y acné *score* después del inicio del tratamiento con isotretinoína. Este hallazgo podría estar relacionado con la disminución en los niveles de testosterona libre.

La isotretinoína disminuye los niveles séricos de IGF-1. IGF-1, controla la síntesis de andrógenos gonadales y supra-renales y estimula a la 5-alfa reductasa, incitando de esta forma la cantidad y la calidad de los ligandos del receptor de andrógenos (AR), además controla la distribución de los factores de transcripción FoxO1 y FoxO3, siendo FoxO1 un regulador negativo del AR. Sin embargo, en el presente estudio no se encontró un cambio estadísticamente significativo en los niveles de IGF-1.

Se sabe además que p53 es un regulador negativo de la expresión del gen AR, por lo que se piensa que la isotretinoína, un potente inductor de p53, podría operar de este modo. En otros estudios se ha observado que el retinol podría inhibir la actividad de la 3alfa-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3-ALFA HSD), que es una enzima clave en la síntesis de andrógenos.

Con respecto a la disminución en el volumen ovárico, estudios previos han demostrado efectos antiproliferativos y antiangiogénicos de la isotretinoína, así como sus efectos apoptóticos en las células de la granulosa en ratas. También hay evidencia de que p53 desempeña un papel importante en la regulación de las células de la granulosa.

Conclusión

El tratamiento con isotretinoína podría beneficiar a pacientes con SOP que no son candidatas para el uso de anticonceptivos orales. Se necesitan más estudios para entender los mecanismos mediante los cuales actúa la isotretinoína en estas pacientes para producir los efectos observados

Laura Sinai Parra Jaramillo, R1D.

Govindharaj P, Srinivasan S, Darlong J. Perception toward the disease of the people affected by leprosy. (Percepción de la enfermedad en pacientes afectados por lepra). *Int J Mycobacteriol.* 2018; 7: 247-250.

La lepra es una enfermedad crónica infecciosa causada por *Mycobacterium leprae*, a la fecha representa un gran problema de salud pública en India, ya que se ha registrado el número más alto de pacientes afectados con aproximadamente 135,485 nuevos casos detectados en 2017 y en la que se registra aproximadamente 63% de la carga global.

Se trata de una enfermedad estigmatizada principalmente por su potencial para generar discapacidad en aquellos afectados y es causa de estigma social y discriminación. La discapacidad física ocasionada por la enfermedad genera consecuencias psicológicas y empeora la calidad de vida de los afectados.

Un estudio realizado en Purulia, India tuvo como objetivo evaluar la severidad percibida en pacientes con lepra. La severidad percibida se define como la creencia de los afectados acerca de la magnitud de cierta enfermedad. Se realizó en un centro de referencia localizado en un área geográfica endémica de lepra. Se realizó un estudio transversal, descriptivo con 358 individuos, de abril a junio de 2017, se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de lepra mínimo de un año, a los cuales se les aplicó un cuestionario para registrar las características demográficas y la severidad percibida.

De los 358 participantes, alrededor de 60% fueron del sexo masculino, la mayoría se encontraban dentro de los 18 a 45 años y hasta 58% fueron analfabetas. Más de la mitad se dedicaba a labores del campo y sus ingresos mensuales estaban por debajo de 5,000 rupias. Más de la mitad contaba con algún grado de discapacidad y la mayoría reportaba una duración de la enfermedad mayor de tres años.

El primer sentimiento que refirieron los pacientes al ser diagnosticados con lepra fue de miedo (78.5%), seguido de ansiedad (46%), tristeza (22%), vergüenza (22%), pena (8%) y por último

negación (2%). Se interrogó a los pacientes sobre la severidad percibida de diversas enfermedades crónicas y se comparó con la lepra; el cáncer ocupó el primer lugar, la lepra la segunda y el SIDA el tercero. La principal razón por la que el cáncer ocupó el primer lugar fue el miedo a la muerte (51%), mientras que la lepra lo superó cuando se asoció el miedo a la deformidad y discriminación (62%).

En la actualidad, la lepra tiene cura gracias a la politerapia antileprosa; sin embargo, el estigma que rodea esta enfermedad persiste debido a las múltiples secuelas y discapacidad que la acompañan. Por lo anterior, los pacientes con lepra presentan sentimientos de miedo, pena, ansiedad y culpa, lo que repercute en su autoestima y calidad de vida. Es importante destacar que la lepra, en comparación con las otras enfermedades crónicas consideradas, es la única que cuenta con un tratamiento curativo exitoso y aún es percibida con mayor miedo que enfermedades como el SIDA o las enfermedades cardiovasculares que no cuentan con tratamientos curativos por el momento.

Por último, es fundamental enfatizar la necesidad de un diagnóstico temprano para iniciar tratamiento oportuno con el fin de disminuir el riesgo de deformidad y discapacidad, así como complementar el manejo para estos pacientes con atención psicológica con el objetivo de mejorar su desenvolvimiento en la sociedad.

Mariel Porras Zamora, R1D.

Li YH, Gao YP, Dong J, Shi LJ, Sun XL, et al. Identification of a novel autoantibody against self-vimentin specific in secondary Sjögren's syndrome. (Identificación de un nuevo autoanticuerpo específico contra auto-vimentina, en el síndrome de Sjögren secundario). *Arthritis Res Ther.* 2018; 20: 30.

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune sistémica, la forma primaria (SSp) puede presentarse en asociación con otras enfermedades autoinmunes, en particular artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES), denominándose síndrome de Sjögren secundario (SSs).

Las características clínicas e inmunológicas de los pacientes con SSs difieren de los pacientes con SSp. Los anticuerpos antinucleares, anti-SSA, anti-SSB se emplean para el diagnóstico de SS, pero no son lo suficientemente específicos y sensibles. Por lo tanto, el objetivo principal de este estudio fue identificar posibles biomarcadores y moléculas que están específicamente asociados con SSs.

Métodos

Se obtuvieron muestras séricas de pacientes y controles sanos de enero 2004 a junio 2011 en el Hospital de la Universidad de Peking. Los pacientes diagnosticados con SSs cumplieron con los criterios de clasificación 2002 para SSs.

Resultados

La secuencia YSLH-NAGPWSLQ se unió a las IgGs de pacientes con SSs-AR, lo cual se confirmó en tres series de experimentos. El péptido fue designado como 3S-P. Este péptido fue reconocido por el suero de 68.2% pacientes con SSs (66.2% de pacientes con SSs-AR y 76.5% de pacientes con SSs-LES). En contraste, anti-3S-P fue apenas detectable en pacientes con SSp en 1.8%, 1.3% en

pacientes con AR, 4.2% en LES, 3.3% en gota y 2% en controles sanos. La sensibilidad y especificidad de detección de anti-3S-P en el suero de pacientes con SSs fue 68.2% y 98.1%, respectivamente. El área bajo la curva ROC fue 0.902 (IC 95% 0.851-0.952; $p < 0.001$).

Para identificar el antígeno diana del anticuerpo anti-3S-P en pacientes con SSs se realizó inmunohistoquímica en tejido sinovial y de glándula salival de pacientes con SSs-AR. Se encontró que la membrana sinovial y las células ductales de las glándulas salivales de todos los pacientes se tiñeron fuertemente por el anticuerpo anti-3S-P y la diana reconocida por el anticuerpo estaba presente en el citoplasma de sinoviocitos tipo fibroblastos cultivados.

Se analizaron todas las proteínas extraídas de dichos sinoviocitos. Anti-3S-P reconoció la proteína precipitada por el anticuerpo antivimentina. Se encontró que la secuencia de 3S-P es muy similar a los aminoácidos 282-293 de la vimentina.

Discusión

En la práctica clínica no existe algún marcador serológico específico para SSs. El diagnóstico se basa en realizar biopsia de glándula salival, lo cual es invasivo. Este estudio reporta la detección de un anticuerpo contra 3S-P en 68.2% de pacientes con SSs, que es altamente sensible y específico para distinguir SSs de SSp. Estos resultados indican que la inmunopatogénesis de SSs difiere de la de SSp. Se determinó que la vimentina es un autoantígeno reconocido por anti-3SP-P, esta proteína es expresada por células mesenquimales tales como fibroblastos y células endoteliales.

Conclusiones

En el presente estudio se identificó un anticuerpo que es altamente específico y sensible para SSs. Se requieren más estudios para determinar si este anticuerpo está involucrado en la patogénesis y si es útil para el diagnóstico clínico de SSs.

Ana Karen Romero Guzmán, R1D.

Brinker TJ, Hekler A, Enk AH, Klode J, Hauschild A, Berking C et al. A convolutional neural network trained with dermoscopic images performed on par with 145 dermatologists in a clinical melanoma image classification task. (Una red neuronal convolucional entrenada con imágenes dermatoscópicas realizadas a la par con 145 dermatólogos en la clasificación clínica de imágenes de melanoma). *Eur J Cancer*. 2019;111:148-154.

A pesar de la formación clínica y el uso de dermatoscopios, los dermatólogos rara vez logran sensibilidades de prueba clínica superiores a 80%, con el surgimiento de la inteligencia artificial y nuevas tecnologías se han buscado métodos para mejorar el diagnóstico dermatológico. Fue en 2017 cuando se reportó por primera vez el uso de un clasificador de imágenes basado de redes neuronales convolucionales de aprendizaje profundo (RNC), el cual era funcional. La RNC reportada fue entrenada en imágenes clínicas y dermatoscópicas de lesiones cutáneas y generó sus propios criterios de diagnóstico para la detección de melanoma durante el entrenamiento. Varias publicaciones de seguimiento de otros autores han realizado la clasificación del cáncer de piel a nivel dermatológico mediante el uso de RNC.

Estudios recientes han demostrado el uso de RNC para clasificar imágenes de melanoma con precisiones comparables a las logradas por dermatólogos certificados. Sin embargo, el desempeño de una RNC exclusivamente entrenada con imágenes dermatoscópicas en una tarea de clasificación de imágenes clínicas en competencia directa con un gran número de dermatólogos no se ha medido hasta la fecha. Este estudio compara el rendimiento de una RNC entrenada con imágenes dermatoscópicas exclusivamente para identificar el melanoma en fotografías clínicas con la calificación manual de las mismas imágenes por dermatólogos.

Métodos

Se comparó la clasificación realizada de manera automática y digital de melanoma con el rendimiento de 145 dermatólogos de 12 hospitales universitarios alemanes, se utilizaron métodos de aprendizaje para entrenar a una RNC con 12.378 imágenes dermatoscópicas. Posteriormente con 100 imágenes clínicas se buscó comparar el rendimiento de la RNC con el de los dermatólogos. Los dermatólogos fueron comparados con la red neuronal profunda en términos de sensibilidad, especificidad y características operativas del receptor.

Resultados

La sensibilidad media y la especificidad alcanzada por los dermatólogos con imágenes clínicas fue de 89.4% (rango: 55.0-100%) y de 64.4% (rango: 22.5 y 92.5%). La CNN mostró una sensibilidad similar (92.8%) y especificidad media de 68.2% (rango 47.5-86.25%). Entre los dermatólogos, los asistentes mostraron la sensibilidad media más alta de 92.8% con una especificidad media de 57.7% con la misma alta sensibilidad del 92.8%.

Conclusiones

Se realizó la clasificación de imágenes dermatoscópicas dermatológicas por una RNC y la comparación de sus resultados con los resultados generados por dermatólogos certificados. La RNC tuvo una varianza menor de resultados que indica mayor robustez en la evaluación por computadora en comparación con la evaluación humana para las tareas de clasificación de imágenes dermatológicas dermatoscópicas de melanoma maligno.

Lizeth Sonia Sanson Riofrío, R1D.

Sunderkötter CH, Zelger B, Chen KR, Requena L, Piette W, Carlson JA et al. Nomenclature of cutaneous vasculitis: dermatologic addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. (Nomenclatura de vasculitis cutáneas: un addendum dermatológico a la nomenclatura revisada en la Conferencia Internacional de Chapel Hill sobre Vasculitis). *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70: 171-184.

El objetivo de este artículo fue estandarizar los nombres y definiciones para vasculitis cutánea, sin establecer criterios diagnósticos así como preparar un anexo dermatológico a la Nomenclatura de Vasculitis de la Conferencia Internacional de Consenso de Chapel Hill revisada en 2012 (CHCC2012) para abordar las vasculitis que afectan la piel (D-CHCC). Cabe recalcar

que no se proporcionaron criterios de diagnóstico, sino sólo una terminología estándar y definiciones para muchas, pero no todas, las formas de vasculitis cutánea.

La metodología empleada fue una técnica de grupo nominal con un facilitador para llegar a un consenso sobre la nomenclatura D-CHCC, utilizando múltiples reuniones cara a cara, discusiones por correo electrónico y teleconferencias.

De acuerdo al grupo de trabajo del CHCC la piel incluye *paniculitis* (*subcutis*) y *mucosa*, a pesar de ello las vasculitis se limitan a la piel y no afectan la mucosa. El CHCC2012 distingue vasos pequeños de vasos medianos de acuerdo a la estructura y funciona en vez del diámetro.

A partir de este consenso se obtuvieron resultados y se adoptaron nombres, definiciones y descripciones estandarizadas de las vasculitis. Las vasculitis cutáneas se pueden presentar en diversas formas: (1) componente cutáneo de vasculitis sistémica, ej. manifestaciones cutáneas de vasculitis por IgA; (2) vasculitis limitada a la piel o expresión dominante en piel o variante de vasculitis sistémica, ej. limitada a la piel de vasculitis por IgA; (3) vasculitis de un solo órgano de la piel que difiere de la vasculitis sistémica de acuerdo a características clínicas, laboratorios e histología, ej. vasculitis nodular. Se introdujeron vasculitis cutáneas que no se incluyeron en la nomenclatura CHCC2012.

La vasculitis sistémica es una vasculitis que se presenta en al menos un órgano aparte de la piel.

Los nombres y definiciones estandarizados son un requisito previo para desarrollar una clasificación validada y criterios de diagnóstico para la vasculitis cutánea. La identificación precisa de variantes específicamente definidas de vasculitis sistémicas y limitadas en la piel requiere una integración bien informada de datos de estudios clínicos, de laboratorio y de patología. Esta nomenclatura propuesta de vasculitis que afecta la piel, el D-CHCC, proporciona un marco estándar tanto para los médicos como para los investigadores.

Esta revisión muestra claramente que, en la mayoría de los pacientes, un diagnóstico preciso es más probable que conduzca a un manejo óptimo del paciente y sólo se puede lograr integrando los datos de estudios clínicos, de laboratorio y patológicos.

Los autores alientan la confirmación cuidadosa de la validez de las definiciones, las mejoras adicionales y la documentación de las características clínicas y patológicas en cohortes de pacientes; asimismo estimulan la identificación exhaustiva de ejemplos de vasculitis cutánea que no pueden asignarse a estas categorías de D-CHCC. Los futuros ajustes y adiciones resultarán de los avances en la comprensión de la vasculitis cutánea.

Larissa Margarita Zárate Flores, R1D.