



**Darwin E, Hirt PA, Fertig R, Doliner B, Delcanto G, Jimenez JJ. Alopecia areata: review of epidemiology, clinical features, pathogenesis, and new treatment options. (Alopecia areata: revisión de epidemiología, características clínicas, fisiopatología y nuevas opciones de tratamiento). *Int J Trichology.* 2018; 10: 51-60.**

La alopecia areata (AA) es una enfermedad autoinmune que ataca al folículo piloso generando una pérdida del pelo no cicatricial. Su incidencia mundial es de 2%, con un incremento lineal, sin predominio de edad. La edad media de diagnóstico es a los 33 años. Los hombres son más propensos a ser diagnosticados durante la infancia, mientras que las mujeres en la adolescencia (mayor involucro ungueal y enfermedades autoinmunes asociadas). Su presentación clínica típica es en forma de parches alopélicos no atróficos, redondos, lisos, bien definidos con «pelos en signo de exclamación» en la periferia. Las variaciones especiales de este padecimiento incluyen: alopecia universal (AU) (pérdida total en cuerpo), alopecia total (AT) (pérdida total en piel cabelluda) o alopecia en patrón ofiásico (pérdida en región temporo-occipital de piel cabelluda en banda). Las menos comunes son la variante difusa (adelgazamiento generalizado en piel cabelluda), el patrón reticular (pérdida recurrente en un área con crecimiento espontáneo en otra) y la ofasis inversa (pérdida en banda de región fronto-parieto-temporal). Las anomalías ungueales representan de 7-66%, se manifiestan con pits, traquioniquia, líneas de Beau, onicorrexis, adelgazamiento o engrosamiento ungueal, onicomadesis, leuconiquia punctata o transversa, lúmula roja y coiloniquia. Las comorbilidades asociadas con mayor frecuencia son las enfermedades tiroideas de 8-28%, vitíligo en 1.8-16% y la atopía de 1-52%. El pronóstico es impredecible, con alta probabilidad de recurrencia; de 34-50% de los pacientes se recuperarán en el lapso de un año, mientras que de 14-25% progresarán a AU o AT, con un porcentaje de recuperación de 17-24% (crecimiento > 90%) a 10 años. Son factores de mal pronóstico el contar con antecedentes heredofamiliares de AA, una edad de presentación temprana, la coexistencia de distrofia ungueal, la pérdida extensa de pelo, antecedente personal de atopía o el cursar con enfermedades autoinmunes. El diagnóstico es básicamente clínico, aunque puede apoyarse en el empleo de técnicas como el *pull test* positivo o la tricoscopía (puntos amarillos, puntos negros, pelos en signo de exclamación y pelos rotos denotan actividad de la enfermedad, mientras que pelos vellosos indican una forma tardía o inactiva). La toma de biopsia se considera sólo en circunstancias especiales. **Diagnósticos diferenciales:** Alopecia tracial, alopecia temporal triangular, alopecia androgenética, tricotilomanía, tiña de la cabeza, sífilis secundaria, alopecia relacionada a presión, aplasia cutis, alopecia inducida por quimioterapia, eflujo telógeno y alopecias cicatriciales. La **fisiopatología** exacta de la enfermedad se desconoce; se le ha asociado a una reacción autoinmune de los folículos pilosos debido a factores genéticos y ambientales. A pesar de que la pérdida del pelo remite espontáneamente, el periodo de recuperación es largo. El tratamiento convencional incluye: corticosteroides, inmunoterapia y fototerapia con una efectividad moderada. Otras

opciones son minoxidil tópico junto con radiación ultravioleta A, minoxidil tópico junto con láser excímero, inmunomoduladores sistémicos. Los tratamientos en investigación son: interleucina 2, fenol, querctetina, hormona paratiroides, fototerapia de bajo nivel, inhibidores JAK, micropunciones, electroacupuntura. Las terapias en investigación son: interleucina 17, antidepresivos, estatinas, plasma rico en plaquetas, ácido valproico. La AA es una enfermedad multifactorial con un pronóstico variable. A pesar de que muchos pacientes se recuperan espontáneamente, en otros el curso es crónico. No existe un tratamiento aprobado por la FDA; sin embargo, los corticosteroides son considerados la terapia de primera línea. En este artículo se mencionan algunas terapias potenciales que necesitan una revisión extensa para ser recomendadas.

Valeria Álvarez Rivero, R1.

**Iorizzo M, Tosti A. Frontal fibrosing alopecia: an update on pathogenesis, diagnosis, and treatment. (Alopecia frontal fibrosante: una actualización en patogénesis, diagnóstico y tratamiento). *Am J Clin Dermatol.* 2019; 20: 379-390. [https://doi.org/10.1007/s40257-019-00424-y.](https://doi.org/10.1007/s40257-019-00424-y)**

Descrita por primera vez en 1944, la alopecia frontal fibrosante (AFF) es una presentación primaria de alopecia cicatrizal linfocítica, la cual se caracteriza por el involucro selectivo de la línea de implantación del pelo a nivel frontotemporal y sobre las cejas. Su incidencia se ha incrementado a nivel mundial en los últimos años. Afecta principalmente a mujeres caucásicas que cursan con estados postmenopáusicos; sin embargo, existen reportes de su presentación en mujeres jóvenes, en pacientes del sexo masculino, en pacientes afroamericanos y asiáticos, en quienes con frecuencia es confundida con otros trastornos, tales como alopecia areata o alopecia tracial.

En la AFF los folículos pilosos se encuentran permanentemente ausentes, ya que son reemplazados por tejido fibroso. El infundíbulo en el folículo piloso es atacado por un infiltrado de células autoinmunes (principalmente linfocitos T-CD8+), la inflamación del bulbo destruye las células madre del folículo, lo cual evita su regeneración. La etiopatogenia de la alopecia frontal fibrosante es múltiple, existen diversas teorías. La teoría genética ha tomado fuerza, ya que se ha observado la presencia de esta enfermedad en familias completas. Se ha propuesto la posibilidad de un gen autosómico dominante con penetrancia incompleta. El hecho de que esta enfermedad se desarrolle en forma tardía durante la vida de una persona, sugiere el papel importante que tiene el medio ambiente. Se ha sugerido también que las hormonas son posibles desencadenantes del cuadro, sobre todo los andrógenos, por su asociación con la presentación postmenopáusica. Otro factor relacionado es la sudoración excesiva de la piel cabelluda, la expresión alterada de neuropéptidos, sustancia P disminuida, un gen relacionado con calcitonina aumentada y el uso de bloqueadores solares faciales (dióxido de titanio). Una hipótesis

acerca del origen de esta entidad resalta la deficiencia de un receptor proliferado activado de peroxisomas o (PPAR), el cual tiene una fuerte actividad antifibrótica. Su ausencia permite el ataque hacia las células madre por el proceso inflamatorio, con la subsecuente destrucción final permanente. Sin embargo, se requiere de más estudios que permitan comprobar alguna de estas teorías.

### Cuadro clínico

Como ya se mencionó, la dermatosis se ubica a nivel de la línea de implantación del pelo en la región frontotemporal. La piel alopecia se observa con aspecto atrófico, sin folículos, lisa y más brillosa que el resto de la piel circundante. En algunas ocasiones se puede observar el signo del pelo solitario. En algunos pacientes las cejas pueden verse afectadas, con pérdida de folículos, disminución de la densidad en las pestañas y adelgazamiento del pelo en el vello corporal. Los diferentes tipos de pérdida capilar descritos son: lineal, difuso en zigzag y en pseudofranja. En la piel con folículos pilosos puede observarse eritema perifolicular, hiperqueratosis folicular y puntos negros, adicionalmente se aprecian pápulas faciales con afección de frente, mejillas y mentón, y en ocasiones manchas hiper- e hipopigmentadas. Algunos trastornos dermatológicos asociados con la AFF son: LES, vitíligo y síndrome de Sjögren.

### Diagnóstico y tratamiento

Se basa en las características clínicas de topografía y morfología. Es útil el empleo de la tricoscopia. En estadios tempranos o ante la duda diagnóstica se puede realizar una biopsia, en la que se espera encontrar los siguientes hallazgos: infiltrado linfocítico liquenoide alrededor de las vainas de la raíz externa en las regiones infundibulares e istmo, y una fibrosis laminar perifolicular leve. En etapas tardías se observa mayor fibrosis perifolicular y disminución de la densidad folicular. Recientemente se han propuesto los siguientes criterios diagnósticos:

<b>Criterios mayores</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alopecia cicatrizal en la región frontal, temporal o frontotemporal</li> <li>• Alopecia difusa bilateral de ambas cejas</li> </ul>
<b>Criterios menores</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Características tricoscópicas</li> <li>• Histopatología de alopecia cicatrizal con patrón de AFF o LPP</li> <li>• Presencia de pápulas faciales no inflamatorias</li> </ul>
<b>Diagnóstico de AFF</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dos criterios mayores</li> <li>• Un criterio mayor con dos menores</li> </ul>

Adicionalmente, se ha propuesto utilizar una escala de severidad para alopecia frontal fibrosante, la cual evalúa la pérdida de la línea de implantación del pelo, la afección de cejas, inflamación perifolicular y síntomas como dolor o prurito.

### Tratamiento

La falta de ensayos clínicos hasta el momento no permite realizar conclusiones definitivas en cuanto al tratamiento de esta entidad. Las terapias comúnmente descritas son: corticosteroides tópicos, minoxidil, inhibidores de la calcineurina. En cuanto a los tratamientos sistémicos se encuentran: hidroxicloroquina, retinoides y 5ARI. También se ha utilizado el acetónido de triamcinolona intralesional, sobre todo para las cejas. Entre los tratamientos nuevos se encuentran el uso de pioglitazona, naltrexona, tofacitinib, láseres, etcétera. El tratamiento depende de la localización de la enfermedad, el estadio y la presencia de inflamación y síntomas.

La AFF es una enfermedad de lenta progresión. La reposición capilar es posible durante el tratamiento, aunque no siempre se logra. El principal objetivo terapéutico es detener la progresión de la enfermedad y reducir los posibles síntomas asociados. La evolución es impredecible y se deberá individualizar el tratamiento de cada paciente. La AFF es una enfermedad que continúa en investigación en cuanto a su patogénesis y posibles tratamientos.

Bianca Eunice López Zenteno, R1.

**Opazo MC, Ortega-Rocha EM, Coronado-Arrázola I, Bonifaz LC, Boudin H, Neunlist M et al. Intestinal microbiota influences non-intestinal related autoimmune diseases. (La microbiota intestinal influye en las enfermedades autoinmunes no intestinales). *Front Microbiol.* 2018; 9: 432. doi: 10.3389/fmicb.2018.00432.**

La piel, el intestino, el tracto genital y las cavidades nasal y oral están colonizados por cientos de diferentes tipos de microorganismos a los que se le conocen como «flora normal» o microbiota. Se ha demostrado que las alteraciones en la proporción de estos microorganismos (disebiosis) pueden estar asociadas a patologías que se caracterizan por una respuesta inmune contra los propios tejidos del cuerpo, lo cual ocasiona inflamación y destrucción de tejidos y/u órganos.

Se ha propuesto que el estilo de vida en esta «era moderna» puede afectar la composición de la microbiota y causar una desregulación del sistema inmune, como en las enfermedades autoinmunes intestinales (UCI y Crohn), y no intestinales, como la diabetes mellitus tipo 1, esclerosis múltiple, artritis y psoriasis, la esquizofrenia y el autismo.

El tema central de esta revisión es el intestino, en el que dos factores importantes, la microbiota y el sistema inmune, controlan la respuesta a las enfermedades autoinmunes no intestinales. La evidencia actual respalda la teoría de que los cambios o alteraciones en 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 inmune en las enfermedades autoinmunes no intestinales.

### La microbiota a través de la vida humana

Un adulto de 70 kg en promedio tiene alrededor de 39 mil millones (billones USA) de bacterias y 30 mil millones de células humanas. La microbiota intestinal consta de unas 2,000 espe-

cies bacterianas diferentes y la mayoría de ellas residen en el intestino distal. En general, la microbiota intestinal humana está compuesta por dos especies dominantes principales: los firmicutes y los bacteroidetes, que son susceptibles a sufrir alteraciones debido a factores como la edad, la genética, la dieta, el medio ambiente y la infección; y en el caso de la microbiota neonatal, está fuertemente influenciada por el tipo de procedimiento al dar a luz.

Enfermedades autoinmunes	Observación
Enfermedad de Graves	↑ Levadura Presencia de anticuerpos contra <i>Y. enterocolitica</i> y <i>H. pylori</i> ↓ Bacteroides
Tiroïditis de Hashimoto (TH)	Disbiosis Morfología intestinal alterada ↑ Permeabilidad intestinal
Esclerosis múltiple (EM) murino EAE modelo humano	↓ <i>Sutterella</i> ↑ Permeabilidad intestinal ↑ Zonulin expresión Th17 > disbiosis de Treg ↓ <i>Bacteroides</i> ↓ <i>Parbacteroides</i> ↓ <i>Prevotella</i> ↓ <i>Lactobacillus</i> ↑ <i>Akkermansia</i> ↓ <i>Blautia</i> ↓ <i>Ruminococcus</i> ↓ <i>Bifidobacterium</i>
Lupus eritematoso sistémico (LES) modelo ratón de LES humano	↓ <i>Lactobacillus</i> ↑ <i>Lachnospiraceae dysbiosis</i> ↓ <i>Firmicutes</i> ↓ <i>Bacteroides</i>
Psoriasis	↑ <i>Firmicutes</i> ↓ <i>Actinobacteria</i> ↑ <i>Proteobacteria</i> (Cutaneotipo 1) ↑ <i>Actinobacteria</i> (Cutaneotipo 2) ↑ <i>Firmicutes</i> (Cutaneotipo 3) ↑ <i>Staphylococcus</i>

### Las barreras intestinales para la microbiota

El intestino puede producir una barrera intestinal al secretar moco y moléculas inflamatorias y proinflamatorias que contribuyen al establecimiento de la inmunidad innata y adaptativa.

Dentro de sus componentes se encuentran los complejos multiprotéicos compuestos por proteínas integrales de membrana, como las claudinas, las ocludinas y las moléculas de

adhesión de unión, que regulan el paso de solutos y fluidos a través de las células epiteliales por iones pasivos paracelulares. También se encuentran las células caliciformes, que secretan glicoproteínas hacia el lumen, formando dos capas: una interna constituida por moco, que está más cerca del epitelio, y otra externa de moco que está en contacto con las bacterias. Además, las células epiteliales pueden secretar proteínas antimicrobianas, como defensinas, catelicidinas y lectinas de tipo C.

Las tres estructuras linfoides principales del sistema inmunitario intestinal que se localizan en la mucosa son: los parches de Peyer, la lámina propia y la capa de epitelio en la que pueden encontrarse los linfocitos intraepiteliales con residencia. La secreción de IgA se considera un agente antimicrobiano.

Los microorganismos que constituyen la microbiota tienen la capacidad de regular la respuesta inmune a través de la secreción de metabolitos, como los ácidos grasos de cadena corta (SCFA) que pueden modular la respuesta inmune intestinal al regular la diferenciación de células T, la función de barrera epitelial, la producción de péptidos antimicrobianos y la secreción de mediadores proinflamatorios.

### Papel de la microbiota en las enfermedades autoinmunes no intestinales

La causa de la enfermedad autoinmune es multifactorial y abarca desde la predisposición genética, hasta la exposición de agentes ambientales, como agentes infecciosos, xenobióticos, medicamentos o estrés. La enfermedad progresó desde la activación inicial de linfocitos ingenuos hasta un estado crónico caracterizado por un aumento en el número de autoantígenos dirigidos por células T y anticuerpos. Las células B autorreactivas activadas pueden funcionar como células presentadoras de antígeno para péptidos nuevos y expresar moléculas coestimuladoras. Los antígenos se procesan y se presentan a las células T vírgenes, lo que lleva a la activación de células B autorreactivas adicionales que presentan nuevos epítopos hasta un punto en el que hay autorreactividad a un gran número de autoantígenos. La producción de autoanticuerpos induce daños a los tejidos por la formación de complejos inmunes, citólisis o fagocitosis de las autócélulas diana e interfiere con las funciones celulares y tisulares apropiadas.

Los pacientes con LES muestran disbiosis intestinal con una disminución en la cantidad de organismos *Firmicutes*, con un aumento de *Phylum Bacteroides*, en cambio, *Firmicutes* y miembros del género *Staphylococcus* se asocian con el desarrollo de psoriasis.

Cada vez existen más pruebas que respaldan el papel de la disbiosis intestinal como factor en la patogénesis de la enfermedad de Crohn, y esto también podría estar relacionado con la patología de la psoriasis (por la relación entre las dos patologías). También se ha detectado que su presencia juega un papel importante en pacientes con esclerodermia y vitíligo.

Si bien una amplia gama de microorganismos habita en la piel, la microbiota de los residentes principales pertenece a una de estas especies: actinobacterias, bactericidas, firmicutes o proteobacterias. Se ha sugerido que las interacciones entre éstos, la piel y el sistema inmunitario influyen en la integridad del tejido y la homeostasis.

Artritis psoriática	↓ Akkermansia ↓ Ruminococcus ↓ Pseudobutyribrio
Escleroderma	↑ Firmicutes ↓ Bacteroides ↑ Clostridium ↑ Lactobacillus (síntomas gastrointestinales leves) ↑ Prevotella (síntomas gastrointestinales moderados a severos)
Vitílico	Methylobacterium en piel lesionada Anaerococcus en piel no lesionada Microbacterium en piel no lesionada Streptohyla (piel no lesionada) Nocardiode (piel no lesionada)
Diabetes Tipo 1	↑ Permeabilidad intestinal ↑ Zonulin ↑ Bacteroidaceae ↑ Blautia ↑ Rikenellaceae ↑ Ruminococcus ↑ Streptococcus

### 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.

Se demostró que la dieta Ma-Pi2 rica en carbohidratos, granos integrales y vegetales mejora la disbiosis e incrementa la diversidad de la microbiota en pacientes con diabetes tipo 2, en comparación con los pacientes no tratados. Además, incrementó la cantidad de organismos productores de SCFA, como Bacteroides, Dorea y *Faecalibacterium*.

La eliminación de la microbiota por antibióticos puede permitir el crecimiento perjudicial de las poblaciones de bacterias patógenas, lo que incrementa la probabilidad de una infección, ya que no sólo destruyen a la flora patógena, sino también a las bacterias beneficiosas, eliminando también el efecto positivo de estos últimos, como es modular la respuesta inmune a través de las moléculas que produce. Cabe mencionar que el uso constante de antibióticos genera mecanismos de resistencia. La restauración de la microbiota puede llevar meses, o incluso años, aunque no podrá ser la misma que antes.

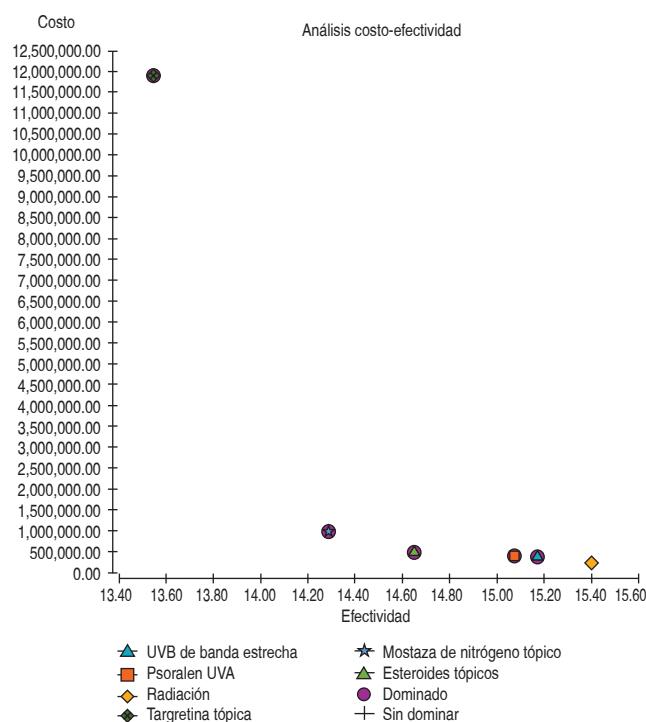
Karen Lizette Cerda Contreras, R1.

**Xia FD, Ferket BS, Huang V, Stern RS, Wu PA. Local radiation and phototherapy are the most cost-effective treatments for stage IA mycosis fungoide: a comparative decision analysis model in the United States. (La radiación local y la fototerapia**

**son los tratamientos más adecuados en cuanto a costo beneficio para el tratamiento de la etapa IA de la micosis fungoide: un modelo comparativo de análisis de decisiones en los Estados Unidos). J Am Acad Dermatol. 2019; 80: 485-492.e4.**

En este artículo se comunica un análisis de la literatura acerca del costo-beneficio de cada uno de los manejos tópicos disponibles actualmente para el tratamiento de la micosis fungoide en estadio IA. Se compararon los siguientes tratamientos: bexaroteno tópico, clorhidrato de mecloretamina, radiación local, UVB banda estrecha y PUVA, la comparación se realizó con modelos capaces de esquematizar la transición entre estadios, y en los que se pudiera representar de forma interactiva la evolución de la enfermedad.

Se calculó el promedio del costo tomando en cuenta el precio del medicamento al mayoreo, consultas, hospitalizaciones, análisis de laboratorio, procedimientos relacionados, costo de transporte y trabajos perdidos en plazos de tiempo de tres meses, reproducido en 160 ocasiones (aproximadamente 40 años) y la eficacia de los tratamientos aplicados.



**Figura 1:** Rentabilidad a lo largo de la vida de las opciones de tratamiento de la micosis fungoide en etapa IA: radiación, terapia de luz ultravioleta de banda estrecha, psoralen más terapia de luz ultravioleta A (UVA), corticoesteroides tópicos, mostaza de nitrógeno tópico y bexaroteno tópico. UVB, luz ultravioleta B.

### Resultados

La radiación local fue la terapéutica más rentable y eficaz para la enfermedad localizada, seguida de fototerapia con UVB de banda estrecha y en segundo lugar el tratamiento con PUVA para la enfermedad generalizada.

El bexaroteno tópico fue la opción más costosa y menos efectiva.

Limitaciones: sólo se emplearon tratamientos tópicos aprobados por la FDA en monoterapia, no se consideró la transición entre un estadio sin micosis fungoide a uno más avanzado que IA, y viceversa. Se tomaron en cuenta los tratamientos a tres meses, no se reflejaron costos individuales de los tratamientos y no fueron evaluados efectos secundarios, preferencias del paciente, accesibilidad de tratamiento y otras consideraciones clínicas.

Viviana Romano Lozano, R1.

**García-Martín A, Garrido-Rodríguez M, Navarrete C, Del Río C, Bellido ML, Appendino G et al. EHP-101, an oral formulation of the cannabidiol aminoquinone VCE-004.8, alleviates bleomycin-induced skin and lung fibrosis. (EHP-101 una formulación oral de cannabidiol aminoquinona VCE-004.8 que alivia la fibrosis dérmica y pulmonar inducida por bleomicina). *Biochem Pharmacol.* 2018; 157: 304-313.**

La esclerosis sistémica es una enfermedad de etiología desconocida caracterizada por anomalías inmunológicas, vasculares y fibrosas. Es compleja y dinámica, cuenta con un amplio espectro de presentaciones clínicas, desde esclerosis sistémica cutánea limitada hasta la variedad cutánea difusa. Diversos estudios resaltan la importancia de identificar diferentes perfiles de expresión génica para proporcionar un manejo más personalizado. Un estudio analizó el transcriptoma de biopsias de piel de pacientes con esclerodermia y pudo definir dos subtipos de la enfermedad a nivel transcriptómico: un tipo fibroproliferativo y un tipo inflamatorio.

El sistema endocannabinoide se compone de los receptores GPRC CB1 y CB2. Los endocannabinoides, principalmente la anandamida y el 2-araquidonilo glicerol regulan su síntesis y catabolismo. Además, cannabinoides endógenos y exógenos también se dirigen a receptores de la familia TRP, a receptores GPR, como GPR55, y a receptores nucleares como PPAR $\alpha$  y PPAR $\gamma$ .

Existe evidencia de que el sistema endocanabinoide juega un papel importante en la fisiopatología de la esclerosis sistémica. Se demostró que los receptores para CB1 y CB2 se expresan en los fibroblastos de los pacientes con esclerosis sistémica, además de que los cannabinoides tienen efectos antiinflamatorios y antifibróticos en modelos experimentales. La inactivación genética del receptor de CB1 reduce la fibrosis al inhibir la infiltración leucocitaria en el tejido dañado. La activación del receptor de CB1 exacerba la fibrosis inducida por bleomicina. El receptor de CB2 incrementa la susceptibilidad de desarrollar fibrosis.

Los agonistas del ligando de PPAR $\gamma$  también cuentan con actividades antiinflamatorias y antifibróticas, atenuando la fibrosis hepática, renal y pulmonar, así como la fibrosis inducida por bleomicina. Por lo tanto, los agonistas de CB2 como JHW-133 y los agonistas de PPAR $\gamma$ /CB2 como AjA (Lenabasum) y VCE-004.8 alivian la fibrosis dérmica en modelos experimentales de esclerosis sistémica. Se demostró que VCE-004.8 es un derivado de cannabidiol que actúa como un agonista dual PPAR $\gamma$ /CB2. VCE-004.8 se designó por la FDA y EMA como un medicamento útil para la esclerodermia sistémica. Existe un reporte de que EHP-101, una formulación lipídica de VCE-004.8, previene la fibrosis dérmica y pulmonar regulando la expresión para fibrosis e inflamación. Todo lo anterior indica que VCE-004.8 es útil como tratamiento para la esclerodermia y posiblemente para otras enfermedades fibróticas.

Las recomendaciones terapéuticas actuales se refieren al manejo de la morbilidad específica de los órganos, y no se ha demostrado un agente modificador de la enfermedad. Se ha demostrado en estudios previos que EHP-101 podría prevenir la fibrosis de piel y pulmón en un modelo de esclerosis sistémica inducida por bleomicina.

Los agonistas de CB2 pueden inhibir la expresión de VCAM1 en las células endoteliales. La activación del receptor CB2 también puede estar involucrado en la actividad antiinflamatoria por inhibición de la producción de IL-1 $\beta$  e IL-6 en macrófagos. En consecuencia, la activación del receptor CB2 se considera beneficiosa en enfermedades fibróticas. Además, se ha informado en evidencia adicional que la activación del receptor CB2 inhibe la fibrosis dérmica al prevenir la infiltración de leucocitos y la liberación de mediadores profibróticos. En conjunto, estas consideraciones sugieren que EHP-101 previene la fibrosis e inflamación de la piel inducida por bleomicina.

También se observó que EHP-101 podría atenuar la expresión de TNC al inhibir la activación de TLR4 a través de la activación de PPAR $\gamma$ . De hecho, los autores observaron que VCE-004.8 inhibe la expresión de IL-13 en la piel de ratones fibróticos y, por lo tanto, sugieren que EHP-101 también podría afectar la expresión de citosinas profibróticas como la IL-13.

EHP-101 fue capaz de recuperar la morfología vascular en ratones en los que se les administró bleomicina. Al inducir la estabilización de HIF-1 $\alpha$  en las células endoteliales, EHP-101 podría aumentar la expresión de VEGF. Por otro lado, existe evidencia considerable que el daño vascular se inicia por lesión y activación de células endoteliales, misma que induce la expresión de moléculas de adhesión celular, como VCAM1, cuya expresión se reduce con el tratamiento con EHP-101.

EHP-101 normalizó la expresión de una gran cantidad de genes asociados a la respuesta inflamatoria y con el proceso de transición epitelial-mesenquimal, que está regulado principalmente por TGF- $\beta$ . Dada la relevancia de la señalización de TGF- $\beta$  en esta enfermedad, los resultados descritos en este artículo proporcionan evidencia adicional de que EHP-101 puede aliviar la inflamación de la piel, el daño vascular y la fibrosis asociada a pacientes con esclerosis sistémica; asimismo, demostraron que es factible la administración oral.

Angélica Dolores De las Fuentes García, R1.

**Landini-Enriquez VV, Jurado-Santa Cruz F, Peralta-Pedrero ML, Morales-Sánchez MA. Content validity of psoriatic arthritis screening questionnaires: systematic review. (Valididad del contenido de los cuestionarios de tamizaje en la artritis psoriática: revisión sistemática). *Int J Dermatol.* 2020. doi:10.1111/ijd.14821.**

La artritis psoriásica (AP) es la manifestación articular de la psoriasis. Es un padecimiento complejo modulado por factores genéticos y ambientales. El 84% de pacientes con AP inician con psoriasis y, de estos, 29% pasan desapercibidos para el dermatólogo, por lo que se requiere de un diagnóstico temprano y correcto, ya que esta enfermedad es progresiva e invalidante, causando destrucción a nivel óseo y articular irreversible. Por este motivo se han desarrollado varios instrumentos de tamizaje, la mayoría son cuestionarios autoadministrados conocidos como «medidas de desenlace» informadas por el paciente. Para seleccionar la

más adecuada, un instrumento debe tener evidencia de validez del contenido. La validez se define como el grado en que un instrumento mide realmente la estructura que pretende estudiar y es considerada la propiedad de medición más importante en un instrumento clínico. Consta de tres aspectos: 1. Relevancia (población en específico y contexto de uso), 2. Exhaustividad y 3. Comprensibilidad.

El objetivo de este estudio sistemático fue identificar, sintetizar y evaluar sistemáticamente la validez del contenido de los instrumentos de tamizaje en AR. Se realizó la búsqueda de la literatura mediante MEDLINE y EMBASE, e incluso se tomaron en cuenta aquellos escritos en alfabeto latino.

Se incluyeron estudios diseñados para el desarrollo y/o validación de un cuestionario para el tamizaje de AR, publicados antes de julio de 2019, en población con psoriasis. La evaluación de la validez del contenido se realizó con base en diez preguntas, las primeras cinco de relevancia, una para exhaustividad y cuatro para comprensibilidad. El objetivo de un procedimiento de tamizaje es detectar pacientes en riesgo o en etapas tempranas de la enfermedad. Se encontraron 1,679 ensayos, de éstos se obtuvieron 585 artículos y se excluyeron 529. Se incluyeron en la revisión sistemática un total de once estudios. Aquéllos incluidos fueron: PASE, ToPAS, ToPAS 2, PEST, GEPARD, PASQ, EARP, CONTEST, CEPPA, SiPAS, PUE-4.

La evaluación de los cuestionarios en medidas de desenlace informadas por el paciente tuvieron como base la calificación de la calidad, utilizando una escala de cuatro puntos: muy bueno, adecuado, dudoso e inadecuado. Los principales dominios fueron: piel, articulaciones, afección ungual, dactilitis y alteraciones funcionales. El único cuestionario que calificó para un contenido de validez adecuado fue ToPAS2 (*Toronto Psoriatic Arthritis Screen*), ya que cada aspecto evaluado tuvo una calificación final de muy bueno. Los cuestionarios CONTEST y CEPPA fueron calificados como inadecuados. El resto tuvo una validez aceptable. En esta revisión sistemática la validez de contenido debe analizar idealmente si el instrumento realmente reconoce o no a los pacientes en riesgo, en etapas tempranas o con AP establecida, y si tiene el contenido adecuado para esta población objetivo, prevista en el contexto de un escenario dermatológico. Un cuestionario adecuado debe abarcar en sus preguntas el espectro entero de la enfermedad, desde factores de riesgo hasta signos y síntomas de la enfermedad en general. La historia familiar de AR de primer grado demostró ser el factor de riesgo más importante, con 33.2%, y éste se incluyó sólo en ToPAS2 y PASQ. A pesar de la existencia de 11 pruebas de tamizaje validadas, ninguna está respaldada por la evidencia de muy alta calidad en su contenido.

Se concluye que no existe evidencia suficiente para apoyar la recomendación de aplicar algún cuestionario para el tamizaje de AR en pacientes con psoriasis evaluados por dermatólogos.

Tania Raisha Torres Victoria, R1.

**Sharma R, Singh P, McCoy RC, Lenz SM, Donovan K, Ochoa MT et al. Isolation of *Mycobacterium lepromatosis* and development of molecular diagnostic assays to distinguish *M. leprae* and *M. lepromatosis*. (Aislamiento de *Mycobacterium lepromatosis* y desarrollo de ensayos de diagnóstico molecular para distinguir *M. leprae* y *M. lepromatosis*). Clin Infect Dis. 2019;ci1121. doi:10.1093/cid/ciz1121**

## Antecedentes

La lepra es una enfermedad actualmente curable. La terapia con múltiples medicamentos ha reducido su prevalencia global en 90% en las últimas tres décadas, aunque la incidencia de la enfermedad sigue siendo alta con más de 200,000 casos nuevos anualmente. *Mycobacterium leprae* fue el único agente etiológico conocido para la lepra hasta que se identificó otra especie estrechamente relacionada, el *Mycobacterium lepromatosis*, mediante PCR. Los estudios posteriores informaron una alta prevalencia de *M. lepromatosis* en México (63.21%) y el sur de Brasil (21.7%). Estos hallazgos sugieren que *M. lepromatosis*, en lugar de *M. leprae*, puede ser la causa de los estados reactivos en la lepra lepromatosa difusa con fenómeno de Lucio. En este estudio se aisló la primera cepa de *M. lepromatosis* en ratones y se describió la secuencia de su genoma. De igual forma se examinaron muestras de armadillos salvajes de nueve bandas de áreas de los Estados Unidos de América donde se sabe que existe la lepra.

## Métodos

Se obtuvo una muestra de biopsia de piel de un paciente con lepra lepromatosa difusa, de origen costarricense que se estudió en las instalaciones donde se ubica el personal del Programa Nacional de Enfermedades de Hansen. Dicha pieza se procesó y se inoculó un total de 50 µL de suspensión en las patas traseras de ratones. Se examinaron durante seis meses. Se homogeneizaron en medio Roswell Park Memorial Institute, y el ADN del ratón se redujo tratando la suspensión con hidróxido de sodio 0.1N. El análisis genómico de esta cepa identificó un elemento repetitivo único, RLPM, en el que se desarrolló un ensayo de reacción en cadena de polimerasa cuantitativa específica en tiempo real. El ensayo RLPM y un ensayo cuantitativo de reacción en cadena de polimerasa RLEP, previamente desarrollado para *M. leprae*, se validaron como ensayos de diagnóstico clínico de acuerdo con las directrices de las Enmiendas de Mejoramiento de Laboratorio Clínico. Se probó el ADN de secciones histológicas archivadas, muestras de pacientes de los Estados Unidos, Filipinas y México, y armadillos salvajes de los Estados Unidos.

## Resultados

*M. lepromatosis* se aisló de una biopsia de un paciente con LLD, específica de *M. lepromatosis*, pero ausente en *M. leprae*. Este aislado fue negativo cuando se probó con el *M. leprae*. Sin embargo, *M. lepromatosis* creció en los ratones y no creció en medios de cultivo que se usan habitualmente para micobacterias. El ensayo RLPM fue positivo para *M. lepromatosis*, pero negativo cuando se probó contra el ADN genómico purificado de 17 especies de micobacterias, incluidas *M. leprae* y otras 10 micobacterias asociadas con enfermedades humanas, tres microorganismos grampositivos asociados con infecciones de la piel y *E. coli*. La especificidad del ensayo *M. leprae* RLEP se determinó previamente utilizando las mismas fuentes potenciales de falsa positividad. Ninguno de los ensayos reaccionó con ADN humano, de ratón o de armadillo. Se utilizaron los ensayos RLPM y RLEP para la detección y diferenciación de *M. lepromatosis* y *M. leprae* en muestras clínicas y de armadillo. Quince de 47 muestras de FFPE de pacientes mexicanos (31.91%) fueron positivas para *M. lepromatosis*, en comparación con 19 (40.43%)

que estaban infectadas con *M. leprae*. Dos muestras (4.26%) se infectaron con ambos organismos. De las 218 muestras de EUA enviadas al NHDp durante 2017 para la prueba de qPCR, 69 (31.65%) resultaron positivas para *M. leprae* y tres (1.38%) resultaron infectadas con *M. lepromatosis*. Las restantes 146 estadounidenses resultaron negativas para ambos organismos. Los armadillos de nueve bandas son altamente susceptibles a la lepra y aproximadamente 16% de los armadillos salvajes en el sur de los Estados Unidos albergan la infección por *M. leprae*. No se encontraron animales infectados con *M. lepromatosis* en esta cohorte.

### Conclusiones

Anteriormente se creía que *M. leprae* era el agente etiológico exclusivo de la lepra hasta que se identificó *M. lepromatosis* en 2008, el cual se ha detectado también en Canadá, Brasil, Singapur y Myanmar. El diagnóstico de la lepra se basa principalmente en los síntomas clínicos y la interpretación histopatológica de las muestras de biopsia de piel. Se necesitan nuevas tecnologías para complementar el diagnóstico clínico e histopatológico y controlar la transmisión. Las técnicas genómicas avanzadas, especialmente PCR, pueden ayudar a agilizar el diagnóstico. Los métodos moleculares, como los presentados en este estudio (RLPM y RLEP qPCR), ayudarán a avanzar en el diagnóstico clínico y la vigilancia de las infecciones por lepra. Con estos resultados se considera que la reacción de Lucio puede ser causada por *M. leprae* o *M. lepromatosis*, por lo que es una base para estudios posteriores.

Nayeli Meza Gaxiola, R1.

**Fairley JL, Oon S, Saracino AM, Nikpour M. Management of cutaneous manifestations of lupus erythematosus: a systematic review. (Manejo de las manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso: una revisión sistemática). Semin Arthritis Rheum. 2020; 50: 95-127. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.07.010.**

El lupus eritematoso cutáneo es una enfermedad inflamatoria de la piel. Existen los siguientes subtipos: lupus crónico, lupus discoide, lupus tumidus, lupus profundo o paniculitis, lupus subagudo, lupus agudo y el no específico. El riesgo de desarrollar manifestaciones sistémicas se ha calculado en 10-13%.

En esta revisión internacional se utilizaron los datos obtenidos de MEDLINE, EMBASE, Scopus y CINAHL con búsquedas de 1990 hasta marzo de 2019, utilizando palabras clave y búsqueda MeSH relacionadas con lupus cutáneo y tratamiento, limitándose a búsquedas en inglés, con estudios en humanos adultos, con lupus cutáneo de cualquier presentación, tratamiento estándar utilizado y en los que se mencionaran las manifestaciones cutáneas específicas. Se analizaron con la herramienta de Cochrane Risk of Bias. Se incluyeron un total de 107 estudios.

Los estudios incluidos mostraron una alta heterogeneidad; en su mayoría incluyeron pacientes con tipos mixtos de poblaciones específicas. La mayoría con alto o moderado riesgo de sesgo, con un número pequeño de pacientes, lo que hizo difícil el análisis de subgrupos. Las medidas generales con potencial beneficio y bajo riesgo incluyeron fotoprotección, cese de tabaquismo y la ingesta de suplementos con vitamina D en caso de deficiencia.

Los corticosteroides tópicos se utilizan como monoterapia inicial en el lupus cutáneo localizado o como terapia dual en casos severos.

Los inhibidores de calcineurina tópicos (tacrolimus tópico [0.03 o 0.1%], pimecrolimus tópico [1%]) son una buena opción para evitar el uso de corticoides, con un menor riesgo de desarrollar telangiectasias y estrías; por otro lado, este grupo de fármacos tienen efectos adversos, tales como prurito, eritema, irritación o lesiones tipo quemadura.

Existen datos limitados acerca del uso benéfico de la crema R-salbutamol, mostrando en algunos estudios reducción en la escama, hipertrofia, induración y tamaño de la lesión, con satisfacción del paciente con los resultados.

La evidencia es moderada en cuanto al uso de hidroxichloroquina; las lesiones discoideas no responden adecuadamente a la misma, sólo en 50%. En caso de no mejorar con la hidroxichloroquina se recomienda el empleo de retinoides (acitretina, isotretinoína), contraindicados durante el embarazo.

El uso de quinacrina queda como de segunda línea y primer agente para terapia dual.

Existe evidencia limitada acerca del empleo de metotrexato, mofetil micofenolato y azatioprina. Se sugiere utilizar estos fármacos en aquellos pacientes con enfermedad moderada a severa. La ciclofosfamida y la dexametasona pueden ser benéficas en algunos pacientes. La talidomida y la lenalidomida muestran mejores resultados que otros agentes, incluso en aquellos con paniculitis; sin embargo, desarrollan un mayor número de efectos adversos importantes. La evidencia muestra moderada eficacia con el uso de belimumab, aunque los pacientes pueden desarrollar un rash no específico. Rituximab puede ser benéfico, con buenos resultados en aquellos casos con paniculitis. Anifrolumab, Ustekinumab, BIIB059 y Sirukumab demuestran mejoría a nivel histopatológico. Efalizumab fue retirado del mercado por el riesgo de desarrollar leuco-encefalopatía multifocal progresiva, aunque demostró una mejoría de buena a excelente en 11/13 pacientes.

Otras terapias incluyen láser, inmunoglobulina intravenosa, ésteres de ácido fumárico, interferón, dapsona, vitamina D y UV con algunas limitaciones.

Existen múltiples opciones potenciales para el tratamiento de este padecimiento, incluyendo la combinación de terapias tópica, sistemática y biológica.

Existen pocos estudios clínicos aleatorizados que describan específicamente la eficacia de los fármacos.

María Teresa Rosas Morett, R1.

**Govindharaj P, Srinivasan S, Darlong J. Perception toward the disease of the people affected by leprosy. (Percepción hacia la enfermedad de las personas afectadas por lepra). Int J Mycobacteriol. 2018; 7 (3): 247-250.**

La lepra es una enfermedad infecciosa, crónica, ocasionada por *M. Leprae* que afecta la calidad de vida de los pacientes y que representa un problema de salud pública en la India, ya que en esta región se concentra 63% de los pacientes a nivel mundial.

Se realizó un estudio descriptivo en el que se evaluó la percepción que tenían sobre dicha enfermedad 358 pacientes que acudieron a consulta externa en un centro de atención de Lepra en Purulia West, India, de abril a junio de 2017. En dicho estudio se incluyeron a todos los pacientes con edad igual o mayor a

18 años, diagnosticados al menos un año antes. La forma en la cual se llevó a cabo este estudio fue mediante entrevistas, previo consentimiento informado, en el que se llenaba un cuestionario ya establecido con el fin de recopilar datos demográficos y de severidad de la enfermedad.

## Resultados

El 59% eran hombres, más de la mitad eran analfabetos, más de la mitad se encontraban entre los 18 a 45 años, la mayoría de ellos eran obreros o granjeros, pertenecientes a una familia de tamaño mediano, así como un ingreso mensual por debajo del promedio, con un grado de invalidez tipo 2.

Los pacientes compartieron sus primeros sentimientos al ser diagnosticados por primera vez, entre los cuales se encontraban vergüenza, ansiedad, dolor, negación, siendo el principal el miedo, debido por el rechazo, la discriminación, la incertidumbre sobre el tratamiento, incluso equiparó o superó al sentimiento que tienen los pacientes al ser diagnosticados con cáncer o con infección por VIH.

Hoy en día la lepra es una enfermedad que tiene cura, sin embargo, los pacientes continúan batallando con los estigmas, lo cual los lleva a desarrollar una falta de autoestima debido al miedo y riesgo de deformidad, así como el pensamiento de que la enfermedad no tiene cura y a ser rechazados por la sociedad, siendo las más afectadas las mujeres.

En un estudio realizado por Stephen y colaboradores se demostró que, por el contrario, la mayoría de los familiares de los pacientes entienden que es una enfermedad curable y que se pueden prevenir las secuelas si se administra un tratamiento temprano.

Es importante realizar el diagnóstico en una etapa temprana, ya que de esta forma se puede iniciar el tratamiento oportuno y llevar un adecuado control con el fin de evitar consecuencias de la enfermedad que llevan a los pacientes a un grado de invalidez variable.

Alejandra B Perera Sid, R1.

**Lim HW, Collins SA, Resneck JS Jr, Bolognia J, Hodge JA, Rohrer TA et al. A risk adjustment approach to estimating the burden of skin disease in the United States. (Un enfoque de ajuste de riesgo para calcular la carga de enfermedad de la piel en los Estados Unidos). J Am Acad Dermatol. 2018; 78: 129-140.**

Se pueden utilizar, para calcular los costos de atención médica asociados con diversas enfermedades, la tabulación directa de reclamos de seguros y los métodos estadísticos de ajuste de riesgos.

En este estudio se utilizó un método de ajuste de riesgos para calcular la carga económica de las enfermedades de la piel, el cual se basó en modelar los costos anuales promedio de personas con o sin enfermedades específicas diseñado para 24 categorías de enfermedades.

Se utilizaron los factores de costo incremental para calcular los costos por persona con una enfermedad en una categoría determinada.

Los costos por persona y los costos totales de la población se sumaron y se compararon con los cálculos de los costos de atención médica de todas las enfermedades en los EUA.

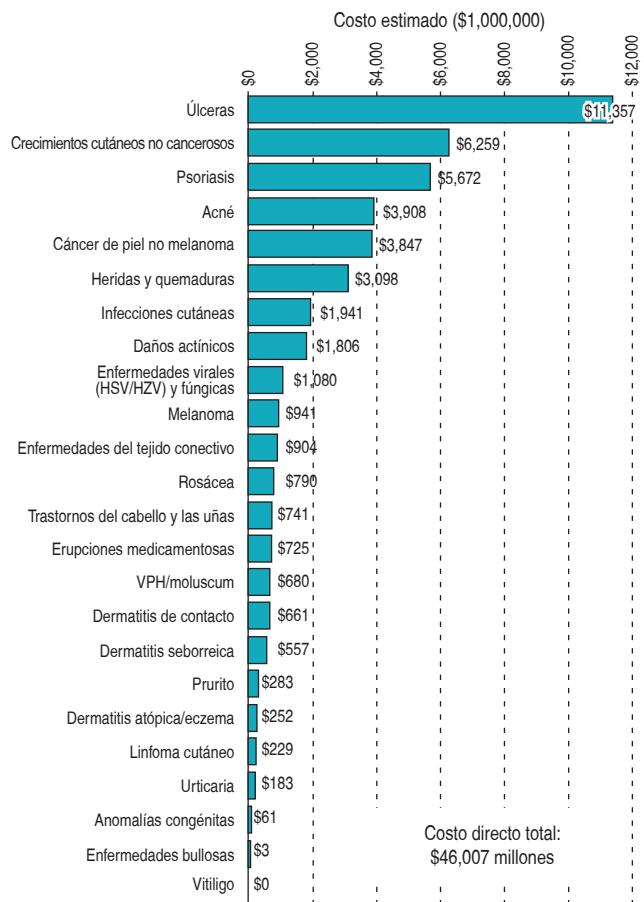


Figura 1. Total de gastos directos (ajuste por riesgos).

En 2013, la población de EUA superaba los 313.2 millones de personas, con más de 50% (166 millones) asegurados comercialmente.

Según el método descrito anteriormente, el costo total de la atención médica para la población de los EUA fue de \$1.7 billones (trillones USA).

Los costos de atención en 2013 para las 24 categorías de enfermedades de la piel se calcularon en \$46 mil millones (billones USA) (casi \$147/persona) y 2.7% de los costos totales de atención médica.

Las úlceras, los crecimientos no cancerosos de la piel, la psoriasis, el acné, el cáncer de piel no melanoma, las heridas y quemaduras se encuentran entre las enfermedades cutáneas más costosas, las cuales representan 74% de los costos estimados para la enfermedad cutánea.

El costo incremental de las 10 principales enfermedades de la piel clasificadas mostró fluctuaciones de \$256/persona (crecimientos no cancerosos de la piel) a \$3,948/persona (linfoma cutáneo). Las úlceras y la psoriasis también tuvieron un costo incremental por individuo diagnosticado que excedió los \$3,500 por año.

El método de ajuste del riesgo demostró que las úlceras, los crecimientos no cancerosos de la piel, psoriasis, acné y cáncer de piel no melanoma fueron las enfermedades de la piel más costosas en 2013.

Las metodologías de ajuste de riesgos proporcionan cálculos de costos que inevitablemente resultan en cierto grado de imprecisión cuando se utilizan para efectuar los pagos. Aunque la metodología de ajuste de riesgos utilizada en este informe no fue diseñada para propósitos de modelado de pagos, el método ilustra las fortalezas y limitaciones de un riesgo general, enfoque de ajuste que se deriva de datos promediados de la población.

En general, los datos presentados en este estudio sugieren que incluso una metodología de ajuste de riesgo específicamente diseñada para enfermedades de la piel debe emplearse con cuidado, teniendo en cuenta el aspecto político y los supuestos subyacentes claramente establecidos.

*Andrea López Salmerón, R1.*

**www.medigraphic.org.mx**