

# REVISIONES BIBLIOGRÁFICAS

## BIBLIOGRAPHICS REVIEW

Mónica Rueda<sup>1</sup>

### Tratamiento de verrugas vulgares y planas en niños con bacilo de Calmette Guerin viable tópico

SALEM A, NOFAL A, HOSNY D. Treatment of Common and Plane Warts in Children with Topical Viable Bacillus Calmette-Guerin. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(1):60-3.

Los papiloma virus humanos (PVH) son virus DNA pequeños, de doble cadena, no encapsulados que infectan epitelios mucosos y escamosos. Están involucrados en el desarrollo de un espectro de enfermedades que van desde la verruga vulgar hasta la epidermodisplasia verruciforme.

El tratamiento de las verrugas es un desafío terapéutico, disponiéndose de múltiples modalidades terapéuticas como ácido salicílico, podofilina, bleomicina, 5-fluorouracilo, interferones, imiquimod, cauterización, criocirugía, terapia láser y escisión quirúrgica, ninguna de las cuales ofrece garantía de curación. El tratamiento de verrugas en niños es particularmente difícil y puede ser doloroso con los métodos tradicionales.

La regulación de la respuesta inmune celular contra PVH ha sido objeto de intensa investigación. La inmunoterapia tiene la ventaja de promover el reconocimiento del virus por el sistema inmune, permitiendo el aclaramiento de las verrugas tratadas y frecuentemente de las verrugas localizadas a distancia.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de una formulación de Bacillus Calmette-Guerin (BCG) tópica en el tratamiento de verrugas vulgares y planas en niños como una nueva modalidad inmunoterapéutica.

Se trabajaron con 80 pacientes con edades entre 3 a 14 años, con más de tres verrugas de instalación reciente (<6 meses), no más grandes de 3 cm, y sin tratamiento en los últimos tres meses. Se formaron dos grupos, el grupo A incluyó 40 pacientes (20 con verrugas vulgares y 20 con verrugas planas) a los que se aplicó tópicamente una pasta de BCG en las verrugas una vez a la semana por seis semanas consecutivas; los casos con respuesta parcial o sin respuesta recibieron una extensión del tratamiento por otras seis semanas. El grupo B fue el control y recibió placebo.

Todos, pacientes y controles, habían recibido vacunación BCG a los 40 días de vida y un refuerzo en edad escolar.

Se excluyeron pacientes con hipersensibilidad a BCG, enfermedad febril aguda, enfermedades inmunosupresoras, consumo de esteroides a dosis inmunosupresoras, y antecedentes de enfermedades alérgicas de la piel.

Se clasificó la respuesta al tratamiento como completa cuando desaparecieron todas las lesiones, parcial cuando el número de lesiones se redujo en más del 50%, respuesta mínima si la reducción fue menor o igual a 50%, y sin respuesta.

No hubieron diferencias estadísticamente significativas entre los casos y controles con respecto a edad, sexo, duración, localización y número de verrugas ( $p > 0.05$ ).

En los pacientes con verrugas vulgares que recibieron el tratamiento se encontró respuesta completa en trece (65%), respuesta parcial en cuatro (20%), y sin respuesta en dos pacientes (10%); en los casos de verruga plana la respuesta fue completa en nueve (45%), parcial en cuatro (20%), y sin respuesta en cinco (25%). Ninguno de los pacientes del grupo control tuvo respuesta. No se registraron efectos colaterales en ambos grupos. Se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) entre la respuesta terapéutica a BCG y el placebo.

No se detectaron recurrencias seis meses después de completar el tratamiento.

No existe modalidad terapéutica que sea completamente exitosa en eliminar las verrugas y prevenir recurrencias. Los resultados de este estudio demostraron diferencia estadísticamente significativa entre la respuesta terapéutica al BCG y el placebo, con respuesta completa en 65% de niños con verruga vulgar y 45% de pacientes con verruga plana. El estudio demostró además que cursos y aplicaciones adicionales de BCG refuerzan la respuesta clínica en verrugas vulgares. También se demostró asociación positiva entre el número de aplicaciones de BCG y la respuesta clínica en verruga plana.

El mecanismo de acción de este tipo de inmunoterapia depende de la activación de linfocitos CD4 y el incremento de interleuquina (IL)-1, IL-2, y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). IL-1 y TNF- $\alpha$  han demostrado tener efecto

<sup>1</sup> Médico asistente del Servicio de Dermatología. Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima-Perú.

antiviral en PVH mediante regulación negativa de su transcripción genética.

Algunos estudios han examinado en efecto del BCG tópico en condiloma acuminado y verruga anogenital. La aplicación externa de BCG llevo a un aclaramiento de las verrugas genitales dentro de seis semanas en seis de diez pacientes en un seguimiento a 9.2 meses. El BCG tópico estimularía una mayor reactividad celular y la consecutiva eliminación de PVH en humanos, aunque el modo de acción aun no esta aclarado. Los autores reportan que la inmunoterapia local con BCG viables parece reducir la recurrencia anual en pacientes con condiloma acuminado recurrente refractario.

Otro estudio aplica inyección intradérmica de BCG viables como inmunoterapia en 81 pacientes con verrugas, con respuesta completa en 39.7%. La inmunoterapia intralesional usa la capacidad del sistema inmune de desarrollar hipersensibilidad retardada a antígenos y tejido de la verruga.

En el presente estudio, no se reportaron efectos colaterales y los pacientes fueron seguidos por seis meses sin experimentar recurrencias, lo que constituiría una importante ventaja del tratamiento. Otro hallazgo importante fue que ninguno de los niños participantes experimentó dolor a la aplicación de la pasta de BCG. El estudio presenta la inmunoterapia tópica con BCG como una opción fácil, efectiva, indolora, de bajo costo y segura en niños con verrugas vulgares y planas. En el futuro, el uso de BCG tópico debería incluir todos los tipos de verrugas en series más grandes de pacientes.

## Prurito braquiorradial. Experiencia de la clínica Mayo en la última década

MIRZOYEV SA, DAVIS MDP. Brachioradial pruritus: Mayo Clinic experience over the past decade. *Br J Dermatol.* 2013;169:1007-15.

El prurito braquiorradial (PBR) es un prurito de etiología no aclarada que afecta comúnmente la parte dorso lateral de los antebrazos. La descripción clásica, además del prurito, incluye sensaciones quemazón, punzada u hormigueo. La etiología exacta aún está en debate, siendo las teorías mas comunes las asociadas a radiación solar y enfermedad de la columna cervical.

Se realizó un estudio retrospectivo de 111 pacientes con PBR. Del total de pacientes, 72% fueron mujeres, con edad promedio de 59 años, mayormente de raza blanca.

La duración de los síntomas fue de dos años en promedio, y la mayoría tuvo afectación bilateral. En alrededor de la mitad de los pacientes los síntomas empeoraron en el verano. El 48.6% de pacientes reportaron exposición solar prolongada. El 14.4% de pacientes tuvieron antecedente de injuria cervical, estenosis cervical congénita, o cervicalgia.

En 40.5% de pacientes se realizaron estudios de

imágenes, teniendo la gran mayoría enfermedad articular degenerativa (EAD), estenosis del foramen, hernia del disco intervertebral o estenosis del canal espinal. Todas las anomalías detectadas en los estudios de imágenes afectaron las vértebras C5-C8.

Treinta y un pacientes (28%) fueron evaluados por neurología, y en la cuarta parte de estos se considero que el PBR tenía origen neuropático. En algunos pacientes se realizaron electromiografía, test de sudor termoregulatorio o test sensorial cuantitativo, detectándose anomalías en el 13%, 20% y 100% respectivamente.

Se indicaron diversos tratamientos, siendo los medicamentos tópicos mas comúnmente prescritos capsaicina, triamcinolona, pramocaína, pramocaína/hidrocloridato, doxepina y amitriptilina/ketamina, y los sistémicos, gabapentina y antihistamínicos. Se indicó terapia física en tres pacientes. Cerca de la mitad de los pacientes recibió una combinación de dos o más terapias.

La mayoría de los pacientes tuvieron seguimiento, por un tiempo promedio de 18.3 meses, de estos un tercio tuvieron resolución completa o mejoría.

Los tratamientos asociados a resolución completa de PBR fueron amitriptilina/ketamina, capsaicina y doxepina tópicos. Las terapias asociadas con mejoría del PBR incluyeron triamcinolona crema, capsaicina crema, gabapentina oral, doxepina tópica y carbamazepina oral.

Los datos demográficos de los pacientes de esta serie son comparables a los reportes previos, con predominio en mujeres y con distribución de edades similar al presente estudio. Asimismo, el color de piel claro en la mayoría de casos de nuestro grupo fue coincidente el de otras series. En concordancia con la hipótesis que atribuye PBR a exposición solar, aproximadamente la mitad de los pacientes de esta serie experimentaron exacerbación de la enfermedad en el verano y muchos tuvieron ocupaciones que involucraban exposición solar prolongada. Los reportes iniciales de PBR fueron de las regiones soleadas de África, Hawaii, Florida y el medio oriente. Los resultados de este estudio son consistentes con el rol de exposición solar en la patogenia. Se desconoce el mecanismo de acción, postulándose que la injuria solar produciría daño de las terminaciones nerviosas.

En el presente estudio, los síntomas se presentan en áreas fotoexpuestas y la afectación fue predominantemente bilateral, similar a los resultados de reportes previos. Por otra parte, se ha considerado que anomalías de la columna cervical estarían etiológicamente relacionadas con PBR, consistente con esta hipótesis, en este estudio se detectaron alteraciones en las cervicales en el 93% de pacientes a los que se les hizo estudio de imágenes, siendo la EAD la anomalía mas común. Sin embargo, queda como interrogante, si estos cambios son relevantes, dado que los hallazgos degenerativos son extremadamente comunes en el grupo etéreo estudiado. En términos generales, los autores no recomiendan hacer

estudios de imágenes en forma rutinaria en pacientes con PBR de este grupo etéreo, particularmente si no hay otros signos neurológicos y cuando el prurito puede controlarse con terapia tópica u oral.

El tratamiento de PBR es un reto. Ya que no hay evidencia reportada en estudios controlados, las modalidades terapéuticas varían desde medidas sintomáticas conservadoras a intervenciones quirúrgicas. Las alternativas publicadas incluyen capsaicina crema, o medicación sistémica como gabapentina, carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina y anti-inflamatorios no esteroideos (AINES). Dada la respuesta de algunos pacientes de esta serie a determinados tratamientos tópicos, se fundamentaría realizar estudios de terapia tópica con amitriptilina/ketamina, capsaicina, doxepina y triamcinolona.

Los autores reconocen como limitaciones del estudio su carácter retrospectivo, el número de pacientes estudiados, la naturaleza institucional del mismo que no lo haría representativo de la población general, y la falta de herramientas validadas para identificar la severidad del prurito. Aun así, la experiencia presentada puede contribuir a establecer guías de diagnóstico y manejo de esta condición médica.

En conclusión el PBR se presentó más comúnmente en mujeres de edad media de piel clara. Aunque, la tercera parte de los pacientes que tuvieron estudios de imágenes tuvieron anomalías cervicales, la significancia de estos hallazgos es poco clara. Algunos tratamientos fueron más efectivos que otros. En la gran mayoría de casos se encontró mejoría o resolución completa en el seguimiento.

Se requieren más estudios para evaluar la etiología del PBR, en particular, su asociación con anomalías de la columna cervical y/o exposición solar, y también para determinar el mejor tratamiento para esta condición.

## Tratamiento de onicomicosis con láser neodimio-itrinio-aluminio-granate 1064-nm de submilisegundos.

CARNEY C, CANTRELL W, WARNER J, ELEWSKI B. Treatment of onychomycosis using a submillisecond 1064-nm neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:578-82.

Se presenta un estudio realizado con el objetivo de determinar la respuesta del láser neodimio-itrinio-aluminio-granate (Nd:YAG) 1064-nm de submilisegundos en patógenos fúngicos ungueales y su eficacia clínica en uñas con onicomicosis.

La primera parte del estudio evaluó el efecto térmico sobre tres patógenos ungueales. Se sometieron suspensiones de *Trichophyton rubrum*, *Epidermophyton floccosum* y *Scytalidium dimidiatum* a diferentes temperaturas y tiempos y luego se sembraron en agar a 30°C. Se observó reducción

en el crecimiento de *T. rubrum* sometido a 50°C por cinco minutos, y efecto fungicida a 50°C por 15 minutos. El crecimiento de *E. floccosum* se redujo a 50°C por dos minutos, y el efecto fue fungicida a 50°C por 10 minutos. El crecimiento de *S. dimidiatum* se redujo cuando fue expuesto a 55°C por cinco minutos.

La segunda parte del estudio evaluó el efecto del láser sobre placas de agar inoculadas con *T. rubrum* e incubadas a 30°C. La temperatura del agar alcanzó 40°C durante la aplicación del láser.

Para la tercera parte del estudio, se cultivó *T. rubrum* en agar hasta obtener crecimiento. Se recortaron punches de 3 mm de estos cultivos y se colocaron en orificios del mismo tamaño hechos en placas de agar no inoculadas, que luego fueron irradiadas con el láser.

No se observó inhibición de crecimiento para *T. rubrum* en la segunda y tercera partes del estudio.

La cuarta parte fue un estudio piloto de 24 semanas de tratamiento láser en pacientes con onicomicosis leve, moderada y severa. El objetivo principal fue la mejoría clínica y el objetivo secundario la cura micológica.

Los pacientes tuvieron diagnóstico clínico de onicomicosis de al menos una uña de primer dedo, cultivo positivo para dermatofitos y al menos 2 mm de uña sana medida desde el pliegue ungueal proximal. Se excluyeron pacientes con uso de antifúngicos tópicos o sistémicos.

Las uñas fueron tratadas con parámetros preestablecidos sin anestesia local. Se hicieron controles mensuales en los que se evaluó el crecimiento de uña sana desde el borde proximal, el porcentaje de afectación y el Índice de Severidad de Onicomicosis (ISO). El ISO es un score basado en el porcentaje de uña afectada, proximidad de la infección a la matriz, grado de hiperqueratosis subungueal, y presencia de dermatofitoma. Se realizaron exámenes KOH y cultivos seriados.

La mayoría de cultivos fueron positivos a *T. rubrum*. Se aplicó el tratamiento a 14 uñas de primer dedo. Tres pacientes mejoraron el ISO, dos pacientes lo empeoraron. Se observó mejoría en el porcentaje de afectación en ocho uñas, aunque no hubo correlación con cura micológica o clínica. Dos pacientes tuvieron KOH positivo y cultivo negativo a la semana 24 de seguimiento.

Aunque estudios previos han mostrado inhibición significativa del crecimiento de *T. rubrum* in vitro con aplicación de láser Nd:YAG de 1064-nm y 532-nm, posiblemente mediante un mecanismo de fototermólisis con absorción de luz por la melanina fúngica, en el presente estudio no se observó inhibición del crecimiento de *T. rubrum*.

Se ha reportado que la temperatura mínima capaz de eliminar dermatofitos es de 55°C. En este estudio se observó efecto fungicida al aplicar 50°C por 15 minutos para *T. rubrum* y por diez minutos para *E. floccosum*, y crecimiento menor de *Scytalidium* a 55°C por cinco minutos; sin embargo, esto no

tendría aplicación clínica considerando que se ha reportado que la aplicación de láser en uñas produce temperaturas menores de 50°C.

En conclusión, el presente estudio no se logró inducir cura micológica ni clínica con el uso del láser, solo mejoría leve. La discrepancia con otros estudios sería consecuencia del uso de diferentes protocolos de tratamiento y la rigurosidad de la escala usada.

Aunque el mecanismo de acción sigue siendo desconocido, es posible que la aplicación del láser cambie el medio ambiente del lecho ungueal desnaturalizando las proteínas requeridas por el hongo para el consumo de queratina, o que ejerza un efecto inmunológico en el huésped.

El uso del láser en onicomycosis continúa siendo una terapia potencialmente interesante y que requiere estudios para identificar los parámetros ideales de tratamiento.

## Respuesta terapéutica del pénfigo vulgar ocular. Reporte de caso y revisión de la literatura.

OLSZEWSKA M, KOMOR M, MAZUR M, ROGOZINSKI T. Response of ocular pemphigus vulgaris to therapy. Case report and review of literature. *J Dermatol Case Rep.* 2008;2(1):1-3.

El pénfigo vulgar (PV) es una enfermedad ampollar autoinmune de piel y mucosas caracterizada por pérdida de adhesión intercelular desencadenada por anticuerpos a desmogleína-3. Las lesiones mucosas generalmente preceden a las cutáneas o pueden ser la única manifestación de la enfermedad. Son usuales en cavidad oral, pero también se presentan en nasofaringe, laringe, esófago y mucosas urinaria, reproductiva o anal. El compromiso ocular se considera infrecuente.

Se reporta un caso de PV con conjuntivitis ocular severa como manifestación clínica predominante. Se trata de un paciente varón de 47 años con historia de dos meses de erosiones en cavidad oral y disfagia, que desarrolla conjuntivitis severa con inyección conjuntival, edema, dolor, lagrimeo, secreción purulenta, fotofobia y sensación de quemazón.

Adicionalmente, presentó compromiso del esófago, con evidencia endoscópica de congestión, edema, sangrado y desprendimiento de fragmentos de epitelio. Pocas semanas después aparecieron vesículas y erosiones en la piel del tronco y extremidades.

El diagnóstico se confirmó por histopatología, inmunofluorescencia directa que mostró depósitos intercelulares de IgG y C3, y detección de anticuerpos antidesmogleína-3 en suero. La inmunofluorescencia indirecta (IFI) reveló anticuerpos séricos de pénfigo a títulos de 640. La prueba de ELISA detectó un índice de 97.4 de anticuerpos antidesmogleína-3, mientras que los anticuerpos antidesmogleína-1 estuvieron por debajo del límite.

Se inició el tratamiento con 80 mg de prednisona al día (1mg/kg) y 100 mg diarios de ciclofosfamida (1.25 mg/kg). El tratamiento tópico ocular consistió en lubricación y aplicación de soluciones de diclofenaco, nafazolina y sulfato de zinc.

A los siete días de tratamiento se observó reducción significativa de los síntomas oculares. Luego de cuatro semanas se alcanzó remisión clínica completa y reducción de anticuerpos séricos, con título de 320 en IFI y un índice de 41.7 de anticuerpos antidesmogleína-3. Las dosis de prednisona y ciclofosfamida fueron reducidas gradualmente y no se observaron recurrencias.

La presencia de anticuerpos a desmogleína-3 circulantes y fijados *in vivo* es específica de PV. El compromiso oftalmológico se relacionaría a la presencia de desmogleína-3 que se expresa fuertemente en las células basales del epitelio conjuntival, y en menor intensidad en córnea y limbo, donde sigue el patrón de expresión de desmocolina. La conjuntiva también es rica en desmoplaquinas 1 y 2. Dada la evidencia de expresión ocular de desmogleína-3, queda por esclarecer las razones por las cuales el compromiso ocular en el PV es relativamente raro. Se postula un mecanismo de compensación con participación de otras proteínas desmosomales involucradas en la adhesión epidérmica.

El compromiso ocular en pacientes con PV es infrecuente. La bibliografía da cuenta de 26 casos de pénfigo ocular con confirmación inmunológica, 14 mujeres y 12 hombres, con 49.6 años de edad promedio al inicio de enfermedad. Los síntomas oculares se desarrollaron pocos días a varios meses después de la aparición de otros síntomas de pénfigo, y la severidad no se correlaciona con la de la enfermedad en general. Los hallazgos más comunes fueron conjuntivitis, congestión conjuntival, inflamación del margen palpebral ocasionalmente con ampollas y erosiones en la conjuntiva bulbar/palpebral o el margen de los párpados. La enfermedad no parece afectar la agudeza visual excepto un caso que presentó perforación corneal. El examen histológico suele ser inespecífico, siendo raro encontrar acantolisis.

La mayoría de pacientes con PV ocular tiene recuperación total sin secuelas. El tratamiento en todos los casos publicados es con prednisona oral, sea como monoterapia o combinada con otra medicación adyuvante como inmunoglobulina intravenosa, azatioprina, dapsona, ciclofosfamida, metotrexate, ciclosporina A y micofenolato mofetil. El tiempo requerido para alcanzar remisión clínica fue 10.5 meses en los pacientes que recibieron solo prednisona. En el grupo que recibió medicación coadyuvante el tiempo requerido para alcanzar remisión fue de 13.3 meses para inmunoglobulina intravenosa, 12.2 meses para azatioprina, 12.0 meses para ciclosporina A y ciclofosfamida, 11.7 para dapsona, 10.0 meses para micofenolato mofetil y 9.5 para

metotrexate. Se ha reportado un caso con respuesta rápida al tratamiento tópico con tacrolimus.

Aunque el número de pacientes es reducido para un análisis estadístico, los resultados sugieren que no hay una modalidad de tratamiento que tenga beneficios significativos sobre los otros.

En el caso presentado se logró rápida respuesta clínica con tratamiento combinado con prednisona y ciclofosfamida oral.

La conjuntivitis severa puede ser la manifestación clínica dominante en PV, por lo cual es necesario establecer criterios de severidad y estándares terapéuticos para el pérfigo ocular.

## Efectos clínicos e histológicos de una dieta de baja carga glicémica en el tratamiento del acné vulgar en pacientes coreanos: un ensayo controlado randomizado.

KWON HH, YOON JY, HONG JS, JUNG JY, PARK MS, SUH DH. Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized, controlled trial. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(3):241-6.

La investigación de la asociación entre dieta y acné se ha enfocado en el concepto de carga glicémica, que vincula acné e hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia incrementaría la biodisponibilidad de andrógenos y concentraciones libres de factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-1) que agravan el acné al estimular la síntesis de andrógenos, la transducción de señales de receptores de andrógenos y la lipogénesis en los sebocitos. La observación de alta prevalencia de acné en países occidentalizados que consumen dietas de alta carga glicémica, hace sospechar que una dieta de baja carga glicémica (DBCG) podría tener un efecto beneficioso en el acné. Los reportes previos han mostrado resultados discordantes.

El presente estudio intenta aclarar estas discrepancias e incluye exámenes histológicos, con fines de obtener información de los mecanismos moleculares involucrados en la reducción de las lesiones de acné.

Se realizó un ensayo paralelo de intervención dietaria de diez semanas con 32 pacientes con diagnóstico de acné leve a moderado asignados randomizadamente a un grupo consumiendo DBCG ( $n = 17$ ) o a un grupo control ( $n = 15$ ). En cada visita se evaluaron el acné facial, peso e índice de masa corporal (IMC). Se tomaron biopsias en la primera y última visitas.

Se logró la DBCG con asesoría de un nutricionista, modificando el tipo y cantidad de carbohidratos consumidos. El sustituyeron alimentos de alto índice glicémico (IG) por otros de menor (ej. cebada, panes de grano entero, frutas,

menestras, vegetales y pescado). Para mantener el nivel estándar de ingesta energética, el porcentaje de energía perdida por la reducción de carbohidratos fue substituida por energía de fuente proteica. La DBCG consistió de 25% de proteínas, 45% de carbohidratos de bajo IG, y 30% de grasa. En contraste, el grupo control ingirió diariamente alimentos ricos en carbohidratos. Todos los participantes llenaron un diario del que se obtuvo la información nutricional. Se calcularon el total de calorías ingeridas por día, carga glicémica (CG) promedio, IG y cantidad total de carbohidratos, proteínas y lípidos.

En cada visita los cambios en el número de lesiones inflamatorias y no inflamatorias y la severidad de la enfermedad fueron evaluados por dos dermatólogos diferentes. Adicionalmente, se aplicó un test de autoevaluación de severidad del acné.

Se emplearon coloración hematoxilina-eosina (HE) e inmunohistoquímica para interleuquina 8 (IL-8), proteína ligadora del elemento regulador de esteroides 1 (SREBP-1) y factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- $\beta$ 1).

Se realizó comparación de grupos por los tests de razón de probabilidad y U de Mann-Whitney para variables categóricas y continuas respectivamente. Se exploraron los efectos de la intervención dietética, el tiempo de estudio y la potencial influencia de estos factores por ANOVA. La relación entre la dieta y la disminución del acné se realizó por análisis de regresión lineal bivariada.

No se observaron diferencias significativas entre el total de ingesta energética ni en el IMC en ambos grupos. Se observó una reducción significativa en CG en el grupo de estudio, que fue atribuida a la dieta.

Los scores de severidad de acné para los grupos de estudio y control fueron de 2.18 y 2.08 respectivamente. Después de la intervención dietaria, solo se demostró una disminución significativa de la severidad del acné en el grupo de estudio (1.60,  $p=0.02$ ). La diferencia en severidad entre los dos grupos también fue significativa en las visitas finales. Las lesiones inflamatorias estuvieron significativamente disminuidas en el grupo de estudio a las cinco semanas y para la visita final el promedio de lesiones había disminuido a 70.9% del basal, mientras que en el grupo control no se observó reducción significativa.

Después de cinco semanas, el score subjetivo de autoevaluación del paciente empezó a disminuir significativamente en ambos grupos (7.2 para el grupo en dieta, y 7.5 para el control) ( $p = 0.03$ ), alcanzando para la visita final, 6.7 y 6.8, respectivamente ( $p = 0.01$ ).

El análisis de regresión lineal mostró que hubo correlación significativa entre los cambios en el número total de lesiones y la reducción de la carga glicémica.

Se observó una disminución estadísticamente significativa. ( $p = 0.03$ ) en el tamaño de la glándula sebácea en el grupo de estudio, variando de un área promedio de  $0.32 \pm 0.03 \text{ mm}^2$  en las muestras basales a  $0.24 \pm 0.03 \text{ mm}^2$  a las diez semanas.

Los scores para las coloraciones HE, SREBP-1 e IL-8 demostraron reducciones luego de las diez semanas, aunque no hubo cambios significativos en la intensidad promedio de TGF- $\beta$ 1 en la visita final. El grupo control no tuvo cambios significativos en las muestras histopatológicas.

Los estudios epidemiológicos han sugerido que los componentes de la dieta occidental están asociados al desarrollo de acné. Las investigaciones previas han revelado que una dieta de alto índice glicémico puede inducir hiperinsulinemia significativa, provocando una cascada hormonal que conlleva a producción de sebo inducida por andrógenos y crecimiento de queratinocitos. De hecho, los desórdenes endocrinos con incremento de insulina e IGF-1, como adrenarquia prematura, síndrome ovario poliquístico y acromegalia están clínicamente asociados con alta prevalencia de acné. Adicionalmente, los individuos con deficiencia congénita de IGF-1 están prácticamente libres de acné. En la presente investigación, la severidad del acné del grupo de estudio mejoró significativamente con la intervención dietaria.

En ninguno de los dos grupos se observó cambio estadísticamente significativo en el IMC, probablemente debido al corto periodo de estudio. Debe destacarse que el IMC ha sido identificado como factor de riesgo para el desarrollo de acné.

En conjunto, los datos del estudio demuestran una correlación lineal entre la mejoría del acné y la reducción en la carga glicémica. Sin embargo, este estudio no consideró otros componentes dietarios identificados como agravantes del acné, como leche y derivados que incrementan la señalización de insulina/IGF-1.

Al final de las diez semanas, se encontró que el tamaño promedio de las glándulas sebáceas estaba significativamente reducido, así como la expresión de la proteína SREBP-1,

reguladora de la síntesis lipídica. La IGF-1 normalmente induce la expresión de SREBP-1, resultando en incremento de la lipogénesis sebácea. Asumiendo que la dieta disminuya la actividad biológica de IGF-1, la disminución de lesiones no inflamatorias de acné durante esta experiencia podría ser parcialmente explicada por los mecanismos propuestos. La histopatología HE y de IL-8 demostraron disminución de la inflamación en las lesiones del grupo de DBCG. El incremento de expresión de IL-8 en la piel se ha asociado con hiperqueratosis folicular e inflamación. Ya que IGF-1 también ha sido identificada como inductor de inflamación en acné a través de la vía de la fosfolipasa C- $\gamma$ , sugerimos que la DBCG podría mitigar la inflamación a través de la modulación de las vías relacionadas. Por lo tanto, nuestros hallazgos correlacionaron bien con los ensayos dietarios previos y la investigación *in vitro*.

Es interesante comentar que en la evaluación subjetiva, los pacientes del grupo control consideraban que habían mejorado luego de cinco semanas, sugiriendo un efecto placebo o que ligeras mejorías en las lesiones de acné no inflamatorio podrían afectar la satisfacción del paciente.

Muchos aspectos metodológicos de este estudio merecen comentarse. Primero que el uso de diarios de consumo de alimentos podría haber sesgado el cálculo de la composición nutricional, dado que el subregistro es una fuente reconocida de error; y segundo, que otros componentes de la dieta como grasas saturadas, fibra, zinc y yodo podrían confundir la relación entre dieta y mejoría del acné.

En conclusión, los resultados del estudio muestran un efecto beneficioso de una dieta de baja carga glicémica en lesiones de acné inflamatorio y no inflamatorio, tanto clínica como histopatológicamente.