

adjudicado la capacidad de revertir lesiones ya establecidas en pacientes con evidencia de fotodaño extenso. En vista de estos planteamientos, realizamos una búsqueda amplia de la evidencia disponible al respecto, utilizando las bases de datos Pubmed y Epistemonikos. La Tabla 1 resume los estudios encontrados y sus características fundamentales.

El estudio *in vitro* de la naturaleza de las fotoliasas y sus mecanismos de reparación ha sido reportado en múltiples publicaciones. A nuestro saber, el primer reporte de uso tópico en humanos fue realizado por Stege y colaboradores²⁸. En dicho estudio se aplicaron preparados de fotoliasas de *Anacystis nidulans* encapsulados en liposomas con posterior fotorreactivación de la enzima mediante UVA (340-400 nm), mostrando efectividad en la reparación de daño inducido por radiación UVB en piel humana. Se reportó una reducción de 40%-45% del número de dímeros de pirimidina ciclobutano en la epidermis, asociado a un restablecimiento de la capacidad de queratinocitos de producir ICAM-1, sugiriendo que el efecto inmunosupresor de la radiación UV se asocia a la formación de dímeros en la piel irradiada.

El año 2012, una publicación de Berardesca y colaboradores¹, reportó el efecto beneficioso del uso de fotoprotectores con fotoliasas en relación a la disminución de la formación de dímeros de pirimidina ciclobutano y las tasas de muerte celular por apoptosis. En dicho trabajo, 10 voluntarios de origen caucásico y de piel clara (Fototipo 2 de Fitzpatrick) fueron expuestos a radiación UV por 4 días consecutivos. De este estudio se concluyó que el uso de fotoprotector, por sí solo, logró una disminución de 62% en relación al control positivo (radiación UV sin protección ni otros productos), mientras que al agregar fotoliasas esa cifra aumentó a un 93%. La tasa de apoptosis fue medida mediante detección de mono y oligonucleosomas en las fracciones citoplasmáticas de lisados celulares mediante técnica de ELISA a partir de las biopsias cutáneas. Las tasas de apoptosis fueron hasta 8,1 veces mayores en las zonas irradiadas, pero éstas lograron ser reducidas en un 82% al agregar fotoliasas.

Un estudio piloto no controlado realizado el año 2013²⁹, evaluó el efecto de Eryfotona® AK-NMSC (Eryf-AK) (fotoprotector que incorpora fotoliasas en liposomas) en el tratamiento de campo de cancerización. Dicho estudio incluyó pacientes con fotodaño establecido y queratosis actínicas diagnosticadas por microscopía confocal y confirmadas por histología. Se enrolaron 13 pacientes de los cuales 6 se perdieron en el seguimiento. Finalmente 7 casos pudieron ser analizados, destacando que 3 de ellos presentaron una mejoría histológica completa, 1 con mejoría sobre el 80% y 3 de ellos con mejoría parcial. Además, se distinguió un aumento de la expresión génica de CPI17, gen involucrado en la recuperación del fenotipo normal de los queratinocitos. Otro estudio de

similares características fue publicado el mismo año, en base a una serie clínica de 6 pacientes con fotodaño extenso³⁰. En dicho trabajo también se evaluó la efectividad de Eryfotona® AK-NMSC, mostrando mejoría clínica superior al 50% en todos los pacientes en base a análisis fotográfico pre y post-tratamiento por 1 a 3 meses, estudio realizado sin grupo control. Este producto también se ha estudiado en un pequeño grupo de pacientes con xeroderma pigmentoso, comparando con estadísticas previas de cada paciente, mostrando un efecto protector de cancer cutáneo³¹. Dadas las características de dichos reportes (series de casos) no se puede afirmar que los cambios clínicos observados se deban al uso de fotoliasas, pudiendo corresponder a la evolución natural de las lesiones.

En un trabajo presentado el año 2014 en la Reunión Anual de la Academia Americana de Dermatología³², se expusieron los cambios clínicos, dermatoscópicos, de microscopía confocal, histopatología e inmunohistoquímica en 20 pacientes que usaron Eryfotona® AK-NMSC por 2 meses. En dicho estudio destacaba la reducción del eritema y la descamación, junto con un menor grosor del estrato córneo y menor grado de atipia de queratinocitos. Además, en la inmunohistoquímica se encontró una reducción significativa de dímeros de pirimidina. Los resultados en torno a tolerabilidad y aceptación cosmética de la aplicación tópica de dicho producto también han sido presentados en congresos³³. Recientemente, en la Reunión Anual de la Academia Europea de Dermatología y Venereología (Octubre 2015, Copenhague), fueron presentadas nuevas investigaciones en esta área. Estudios pilotos aleatorizados demostraron efectos clínicos y dermatoscópicos beneficiosos significativos con el uso de fotoprotección con fotoliasas³⁴⁻³⁶. Uno de ellos³⁴ reclutó pacientes con fotodaño extenso que fueron sometidos a terapia fotodinámica, y luego se evaluó la evolución clínica comparativa entre el uso de fotoprotectores con o sin fotoliasas. Ningún paciente con fotoliasas requirió una nueva sesión de terapia fotodinámica, en contraste con 10 pacientes (66%) en el grupo sin fotoliasas. Otro trabajo presentado³⁶ fue un piloto aleatorizado doble ciego con el uso de fotoliasas tópicas (aún no publicado). En dicho trabajo se enrolaron 50 pacientes portadores de queratosis actínicas: 24 de ellos fueron tratados con Eryfotona® AK-NMSC y 26 con protección solar estándar, ambos aplicados 2 veces al día. Completaron el estudio 36 pacientes (17 y 19 respectivamente). Tras 6 meses de seguimiento, se observó una reducción significativa en el número de queratosis actínicas en relación con el basal en ambos grupos. Sólo se presentaron los resultados del subgrupo con menos de 10 lesiones iniciales (20 pacientes). Tras 6 meses de seguimiento un 14% presentó nuevas lesiones con el uso de Eryfotona® AK-NMSC versus un 54% que desarrolló nuevas lesiones en el grupo con protección estándar.