

# Journal Pre-proof

Uso combinado de hialuronidasa y láser fraccionado ablativo y no ablativo para microstomía en 6 pacientes con esclerosis sistémica

M. Castellanos- Gonzalez E. Sendagorta Cudós M.A. Segurado Rodriguez



PII: S0001-7310(25)00353-9  
DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2025.03.031>  
Reference: AD 4373

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 1 November 2024  
Accepted Date: 9 March 2025

Please cite this article as: Castellanos- Gonzalez M, Sendagorta Cudós E, Segurado Rodriguez MA, Uso combinado de hialuronidasa y láser fraccionado ablativo y no ablativo para microstomía en 6 pacientes con esclerosis sistémica, *Actas dermosifiliograficas* (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2025.03.031>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2025 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV.

Sección: Cartas científico clínicas

TÍTULO: Uso combinado de hialuronidasa y láser fraccionado ablativo y no ablativo para microstomía en 6 pacientes con esclerosis sistémica.

TITLE: Combined therapy for microstomia with hyaluronidase and ablativo and non-ablativo fractional laser in 6 patients with systemic sclerosis.

M. Castellanos- Gonzalez, <sup>1</sup>Servicio de dermatología del Hospital Universitario Fundación Alcorcón y <sup>2</sup>clínica dermatológica S-clinic,

E. Sendagorta Cudós, <sup>3</sup>Hospital Universitario La Paz: Madrid

M. A. Segurado Rodriguez, <sup>4</sup>Hospital del Sureste: Arganda del Rey, Madrid y <sup>2</sup>clínica dermatológica S-clinic,

Autor de correspondencia:

María Castellanos- Gonzalez,

Maria.castellanos.gonzalez@gmail.com

Sr. Director:

La microstomía es un síntoma frecuente de los pacientes con esclerosis sistémica (ES). Actualmente, no existe un tratamiento específico y supone un importante impacto psicológico y una afectación de la calidad de vida en estos pacientes.

En los últimos años, han surgido algunos tratamientos muy prometedores, como el láser de dióxido de carbono (Co2) o el empleo de la hialuronidasa. Sin embargo, existe muy poca evidencia al respecto. No tenemos constancia del uso de láser fraccionado no ablativo en estos casos ni de la combinación de estas terapias. Describimos 6 pacientes con microstomía con ES en los que la combinación de hialuronidasa con láser fraccionado ablativo o no ablativo supuso una mejora importante de la apertura bucal y una gran satisfacción.

A 6 mujeres con ES y microstomía, se les realizó una infiltración de hialuronidasa subcutánea en forma de pequeñas alícuotas (de 5 a 10 unidades aproximadamente), usando una aguja de 32G a nivel peribucal dejando una distancia aproximada de 0,5cm entre cada punto de inyección. Previamente a la administración, se requirió que tuvieran una prueba de hipersensibilidad negativa en el antebrazo. Las dosis de hialuronidasa empleadas fueron variables, entre 300 y 660UI, en función del caso tratado. Inmediatamente después, se realizó una sesión de láser fraccionado ablativo Co2

(Smart-Xide DOT, Deka, Italy) o no ablativo (LFNA) (plataforma Icon 1540/IPL cynosure), dependiendo de la preferencia de cada paciente por el tiempo de recuperación posterior, que varía entre los dos. Los parámetros utilizados fueron variables: usando como potencias máximas 19w, 450mseg y 800 de tiempo de permanencia para el Co2 y 15mseg y 65J para el 1540. Para evaluar el tratamiento, se midió con una regla la apertura bucal máxima a nivel horizontal y vertical en centímetros, así como su impacto en la calidad de vida utilizando la escala validada Mouth Handicap in Systemic Sclerosis (MISHH) a nivel basal y a los dos meses del tratamiento. Se realizaron fotografías y se valoró la satisfacción de los pacientes con una escala de analógica (EVA) de 0a 10, donde 10 era la puntuación máxima.

Las características de las pacientes se detallan en la Tabla 1. Todas se encontraban con tratamiento inmunosupresor para la ES. Se realizó una única sesión de hialuronidasa (dosis variables entre 300 y 660 UI) y una sesión de láser inmediatamente después. En cuatro se realizó tratamiento con LFNA y en dos, ablativo Co2. Todas las pacientes obtuvieron una mejoría al mes del tratamiento (Fig 1): 5 mejoraron la apertura y 5 obtuvieron una reducción significativa en la escala MHISS (entre 5 y 18 puntos de diferencia). Una paciente empeoró la escala MHISS, pero la evaluación coincidió con empeoramiento de su patología pulmonar de base, creemos que puede explicar el motivo. Todas las pacientes estaban satisfechas con el tratamiento, con puntuaciones entre 8 y 10. Además, las pacientes refirieron mejoría en la elasticidad de la piel, en la sensación de tirantez, así como mejoría de su imagen y facilidad para la higiene dental. Las pacientes no presentaron ningún efecto adverso significativo.

En tres pacientes se ha mantenido seguimiento durante más de 5 meses, manteniéndose la mejoría.

El tratamiento de la microstomía en la ES supone un reto. Habitualmente los fármacos empleados en la práctica clínica van encaminados a mejorar los problemas viscerales y la inflamación, pero no mejoran la microstomía. Esta manifestación tiene muchas implicaciones en la vida de las pacientes, entre otros, problemas para una adecuada alimentación o realizar un cuidado adecuado por parte del dentista de forma regular.

La hialuronidasa ha emergido en los últimos años como una terapia prometedora debido a que juega un papel crucial en la degradación del ácido hialurónico de la matriz extracelular. Sin embargo, hay muy pocas publicaciones al respecto: tres son casos únicos y dos, estudios retrospectivos con 4 y 12 pacientes, respectivamente (1-6). El número de sesiones y las dosis utilizadas son muy variables en todos ellos (entre 75 y 470 por sesión) y la mayoría ha requerido más de una sesión de tratamiento (entre 3 y 5). En nuestra serie, la dosis de hialuronidasa empleada fue mayor, lo que podría explicar, junto con el empleo de láser posteriormente, que la mejoría se haya visto en todos los casos con una sola sesión de tratamiento. En todos los casos descritos, incluidos los nuestros, la mejoría se produce de forma temprana.

Por otro lado, el láser Co2 se ha utilizado con éxito por autores como Bennani et al, quienes realizaron entre 1 y 3 sesiones con buenos resultados (7,8). Hasta la fecha, no hemos encontrado ninguna referencia acerca del uso del LFNA y microstomía. El mecanismo por el que el láser actúa no se conoce completamente. En un ensayo clínico Taudorf y colaboradores (9) observaron una mejoría del grosor y la flexibilidad de las

cicatrices de quemaduras, así como una normalización del colágeno a nivel histológico a los 6 meses de tratamiento. Por otro lado, parece modular la expresión del factor beta (un mediador profibrótico), resultando en una normalización del desbalance del colágeno. Además, el Co2 podría modular el incremento del colágeno de tipo I y la expresión del VEGF, que está implicado en estadios iniciales de la neocolagénesis.

Cualquiera de los dos láseres empleados puede inducir una remodelación dérmica, siendo mayor con los láseres ablativos, por lo que creemos que probablemente tenga más beneficio su uso (10). La principal diferencia entre los dos radica en el tiempo de recuperación de la piel, que es mayor en los ablativos, lo que hace que algunos pacientes prefieran el uso del no ablativo.

De acuerdo con nuestros resultados, creemos que la técnica combinada puede aportar beneficios frente al uso aislado de las técnicas. Por un lado, porque el calor generado por el láser puede ayudar a difundir la hialuronidasa inyectada previamente y porque el mecanismo de acción de las dos técnicas es diferente y complementario (11,12).

Las limitaciones de este estudio son principalmente el tamaño muestral y que no existe un grupo control con terapia única.

Creemos que el tratamiento combinado con hialuronidasa y láser es una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de la microstomía en pacientes con ES. En nuestra experiencia, mejora la apertura bucal, los síntomas asociados y la autoestima de las pacientes.

#### Declaracion Autoria

Confirmando que todos los autores han hecho contribuciones sustanciales en diferentes aspectos del artículo:

En la concepción y el diseño del estudio: María castellanos y Elena Sendagorta

La adquisición de datos: María Castellanos y Elena Sendagorta

Análisis y la interpretación de los datos: María Castellanos, Elena Sendagorta y MA Segurado.

La revisión crítica del contenido intelectual y la aprobación definitiva de la versión que se presenta: María Castellanos, Elena Sendagorta y MA Segurado.

Ética de la publicación

1. ¿Su trabajo ha comportado experimentación en animales?:

No

2. ¿En su trabajo intervienen pacientes o sujetos humanos?:

Sí

Si la respuesta es afirmativa, por favor, mencione el comité ético que aprobó la investigación y el número de registro.:

**Los pacientes han firmado un CI para participación en la recogida de datos. Es una serie corta de pacientes y no se ha pasado un comité ético para su realización, solo la firma de consentimiento informado por parte de los pacientes.**

Si la respuesta es afirmativa, por favor, confirme que los autores han cumplido las normas éticas relevantes para la publicación. :

Sí

Si la respuesta es afirmativa, por favor, confirme que los autores cuentan con el consentimiento informado de los pacientes. :

Sí

3. ¿Su trabajo incluye un ensayo clínico?:

No

4. ¿Todos los datos mostrados en las figuras y tablas incluidas en el manuscrito se recogen en el apartado de resultados y las conclusiones?:

Sí

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Melvin OG, Hunt KM, Jacobson ES. Hyaluronidase Treatment of Scleroderma-Induced Microstomia. *JAMA Dermatol.* 2019 Jul 1;155(7):857-859.
2. Chopra D, Brehm JE, Morrison B. Hyaluronidase as a Successful Treatment Modality for Scleroderma-Induced Microstomia. *Dermatol Surg.* 2022 Sep 1;48(9):1014-1015
3. Kumar MH, Kumar MD, Kumar SH, Kumar KS. A neoteric multidrug combination: novel approach to limited cutaneous systemic scleroderma involving the face. *BMJ Case Rep.* 2016 Mar 31:2016:bcr2015212787
4. Min S Hyaluronidase Injections for oral Microstomia in Systemic Sclerosis and Mixed Connective Tissue Disease. *JAMA Dermatol* 2023 Dec 1;159(12):1393-1395.
5. Elgash M, Kim SR, Swallow M, Hinchcliff M, Suozzi K. Perioral Hyaluronidase Injection for the treatment of microstomia in Systemic Sclerosis Patients: a Retrospective Cohort Study. *J Am Acad Dermatol.* 2024 Sep 20:S0190-9622(24)02867-6.
6. Pulumati A, Lin R, Elman SA. Therapeutic Promise of Hyaluronidase in Systemic Sclerosis: A Systematic Review. *Dermatol Pract Concept.* 2024 Jul 1;14(3):e2024163.
7. Bennani I, Lopez R, Bonnet D, Prevot G, Constantin A, Chauveau D, Paul C, Bulai Livideanu C. Improvement of microstomia in scleroderma after carbon dioxide laser treatment. *Case Rep Dermatol.* 2016 May 24;8(2):142-50.
8. Bhat YJ, Bashir Y, Latif I, Daing A, Devi R, Shah IH, Akhtar S, Rather S, Nabi N, Saqib NU. Efficacy of Fractional CO<sub>2</sub> Laser for Improvement of Limited Mouth Opening in Systemic Sclerosis. *J Cutan Aesthet Surg.* 2022 Oct-Dec;15(4):387-393.
9. E.H. Taudorf, P.L. Danielsen, I.F. Paulsen, K. Togsverd-Bo, C. Dierickx, U. Paasch, et al. Non-ablative fractional laser provides long-term improvement of mature burn scars--a randomized controlled trial with histological assessment. *Lasers Surg Med.*, 47 (2015), pp. 141-147.
10. Borges J, Araújo L, Cuzzi T, Martinez L, Gonzales Y, Manela-Azulay M. Fractional Laser Resurfacing Treats Photoaging by Promoting Neocollegensis and Cutaneous Edema. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2020 Jan; 13(1): 22–27.
11. Díaz, M., & García, S. (2015). Thermal Effects on Drug Distribution and Transport in Tissues. *Journal of Applied Physiology.*
12. Patocka, J., & Nepovimová, E. (2020). Effect of Temperature on Drug Absorption. *Pharmacology & Therapeutics: Current Approaches.*

PIE DE FIGURA 1: Pacientes tratadas con hialuronidasa y láser: se observa mejoría del diámetro de apertura bucal y aparición de los dientes en los planos frontales. En el plano lateral se aprecia la mayor retracción de la piel al abrir la boca tras el tratamiento.

*EMTC: enfermedad mixta de tejido conectivo. ES: esclerosis sistémica. LE: lupus eritematoso.*



Journal Pre-proof

Paciente	Patología	Dosis total hialuronidasa	Láser utilizado	Medida inicial	Medida final	MHISS inicial	MHISS final	EVA	Otros
1	EMTC(Ssc+LE)		1540			35	25	10	Mejoría en la alimentación
2	ES	450UI	1540	4X4.1cm	4X4.3	29	24	10	Mejoría elasticidad de la piel. Facilidad para tratamientos del dentista
3	ES	300UI	1540	3.5X3.3cm	4.5X4.5cm	29	35		Mejoría de queilitis
4	ES	660UI	1540	5X4.4cm	5X4.4cm	24	13	8	Mejoría sensibilidad de la zona, menos dureza, piel más elástica
5	ES	650UI	Co2	5.5X4.5cm	4.7X3.8cm	27	9	10	Menos tirantez, se ve con menos arrugas
6	ES	650UI	Co2	5.2X4.6	5.4X5cm	29	15	8	Mejoría en la sensibilidad de la zona

Tabla 1. Pacientes con Ssc tratadas con hialuronidasa y tratamiento laser consecutivo.