

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v69i1.10323>

Sección realizada por residentes de Dermatología, pasantes y diplomados en Micología.

**Silverberg JJ, Mustapa MN, Reid F, Lei A, et al. Efficacy and safety of tozorakimab in moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2a randomized controlled trial (FRONTIER-2) [Eficacia y seguridad de tozorakimab en la dermatitis atópica moderada a grave: ensayo controlado con distribución al azar de fase 2a (FRONTIER-2)]. J Eur Acad Dermatol Venereol 2024; 00: 1-8. <https://doi.org/10.1111/jdv.20388>**

**Introducción:** la dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que causa prurito intenso y lesiones eccematosas. Hasta un 40% de los casos son moderados a graves, con repercusión significativa en la calidad de vida de los pacientes y su familia. Los tratamientos habituales incluyen: emolientes, corticosteroides tópicos y medicamentos biológicos, como dupilumab y tralokinumab, aunque éstos pueden no ser efectivos en algunos pacientes. La IL-33, una citocina alarmina sobreexpresada en los queratinocitos de pacientes con dermatitis atópica, afecta la barrera cutánea e induce prurito. Tozorakimab, un anticuerpo monoclonal humano, neutraliza la IL-33 y podría ser beneficioso para tratar el prurito y la inflamación crónica asociados con la dermatitis atópica. Este estudio evaluó la seguridad y eficacia de tozorakimab en adultos con dermatitis atópica de moderada a grave.

**Métodos:** FRONTIER-2 fue un ensayo clínico de fase 2a, con distribución al azar, doble ciego, controlado con placebo, de 16 semanas de duración en pacientes con dermatitis atópica moderada a grave que seguían sintomáticos a pesar del tratamiento tópico de base. Se incluyeron pacientes entre 18 y 65 años con síntomas graves persistentes pese a tratamientos tópicos previos. Los

participantes se distribuyeron al azar en grupos para recibir placebo o diferentes dosis de tozorakimab (60, 300 o 600 mg) mediante inyección subcutánea cada cuatro semanas durante 16 semanas. El objetivo principal fue medir el cambio porcentual en el índice de área y severidad del eccema (EASI) desde la línea de base hasta la semana 16, mientras que los objetivos secundarios incluyeron la proporción de pacientes con mejoría en EASI-75, aclaramiento cutáneo IGA 0/1 y reducción del prurito. El umbral de significación estadística se estableció en  $p < 0.1$ .

**Resultados:** se incluyeron 148 pacientes distribuidos entre placebo y tres grupos de dosis de tozorakimab (60, 300 y 600 mg). El 76.4% completó el tratamiento; la mayor parte de los abandonos se debieron al retiro voluntario del paciente. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el cambio del índice EASI entre tozorakimab y placebo. El grupo que recibió 600 mg mostró una mejoría numéricamente mayor en EASI-75 (18.2 vs 7.1% placebo,  $p = 0.094$ ) e IGA 0/1 (9.1 vs 1.8% placebo,  $p = 0.113$ ). También se observó mayor reducción del prurito en el grupo que recibió 600 mg (21.8 vs 16.1% placebo). Los eventos adversos fueron comunes, pero generalmente leves o moderados. Hubo pocos casos graves; uno en el grupo de 300 mg que se relacionó con el tratamiento y factores de riesgo preexistentes. La exposición a tozorakimab aumentó en diferentes grupos de tratamiento de manera dependiente de la dosis. Hubo reducciones en los biomarcadores inflamatorios (eosinófilos, IL-5, IL-13 e IL-33:ST2), consistentes con el mecanismo de acción de tozorakimab. En general, el grupo que recibió 600 mg mostró mejorías numéricas en la eficacia y reducciones en marcadores inflamatorios, con un perfil de seguridad favorable.

**Discusión:** en el estudio de fase 2a FRONTIER-2 no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre tozorakimab y placebo en el cambio del puntaje EASI desde la línea de base hasta la semana 16 ni en los puntos finales secundarios de eficacia. Sin embargo, el grupo que recibió la dosis más alta de tozorakimab mostró mayor proporción de respondedores EASI-75 e IGA 0/1, así como una reducción en el prurito diario. Se redujeron las concentraciones de eosinófilos y de las citocinas inflamatorias IL-5 e IL-13, lo que sugiere que tozorakimab afecta las vías inflamatorias tipo 2. El tratamiento fue bien tolerado, sin efectos adversos importantes, aunque el diseño del estudio limitó ciertos análisis. También se observó una alta respuesta placebo, que podría deberse a la inclusión de pacientes con dermatitis atópica más leve y la naturaleza fluctuante de la enfermedad. Sólo un pequeño porcentaje del medicamento llega a la piel, lo que podría requerir dosis más altas en dermatitis atópica.

**Conclusión:** a pesar de no haber alcanzado el objetivo principal del estudio, el grupo que recibió la dosis de tozorakimab de 600 mg mostró mejorías en los respondedores EASI-75 e IGA 0/1 y reducciones en el prurito en comparación con el placebo. El tozorakimab fue bien tolerado, con farmacocinética dependiente de la dosis y un perfil de inmunogenicidad bajo, similar al estudio de fase 1. Actualmente se está evaluando en otras enfermedades, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma y enfermedades respiratorias virales graves.

*Grecia Chávez Chavira*

**Hernández Montilla I, Medela A, Mac Carthy T, Aguilar A, et al. Automatic International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (AIHS4): A novel tool to assess the severity of hidradenitis suppurativa using artificial intelligence (Sistema automático internacional de puntuación de gravedad de la hidradenitis supu-**

**rativa. Una nueva herramienta para evaluar la gravedad de la hidradenitis suppurativa mediante la inteligencia artificial). Skin Res Technol 2023; 29 (6): e13357. doi: 10.1111/srt.13357**

La hidradenitis suppurativa es una enfermedad cutánea inflamatoria, crónica, dolorosa y debilitante. Se caracteriza por la formación de lesiones dolorosas, como nódulos inflamatorios, abscesos y túneles de descarga de material seropurulento, también conocidos como fístulas. Aparecen típicamente en regiones donde abundan las glándulas apocrinas: pliegues de las axilas, ingles, áreas glúteas y perianales.

El diagnóstico se establece mediante observación clínica al evaluar la gravedad de la enfermedad con escalas subjetivas, como el Sistema Internacional de Puntuación de Gravedad de Hidradenitis Suppurativa (IHS4) como herramienta válida que asigna una puntuación a las lesiones al dividir las en tres categorías: nódulos inflamatorios, abscesos y túneles de drenaje. La puntuación se interpreta en un significado leve, moderado y grave. Esto ayuda a los médicos a evaluar la enfermedad de forma dinámica y puede utilizarse en la práctica diaria.

El campo de la dermatología se ha beneficiado de los recientes avances en telemedicina, como el Sistema Internacional Automático de Puntuación de Gravedad de Hidradenitis Suppurativa (AIHS4), la primera herramienta impulsada por inteligencia artificial basada en el consenso clínico que usa automáticamente el sistema de puntuación, un equivalente automático del IHS4.

En este estudio se recabaron 221 casos de la enfermedad con diferentes estadios de gravedad. El conjunto de datos ofreció una amplia gama de perspectivas y mostró lesiones en diferentes entornos y situaciones. Seis especialistas que atendieron frecuentemente a pacientes con HS hicieron el registro, en el que anotaron tres tipos de lesiones: abscesos, túneles de drenaje y nó-

dulos en los que se calcularon automáticamente las puntuaciones IHS4.

Se elaboró una aplicación web llamada CADx que calcula el AIHS4; carga las imágenes de las áreas afectadas, procesa las imágenes calculando automáticamente la gravedad de la hidradenitis supurativa detectando las lesiones y, finalmente, genera una variedad de criterios clínicos que se muestran a través de un informe con la imagen de la superficie lesional estimada y un gráfico con la evolución a lo largo del tiempo.

Los resultados mostraron que, con el tamaño actual del conjunto de datos, la herramienta evalúa la gravedad de los casos de hidradenitis supurativa con un desempeño comparable al del médico más experto. Es decir, se observó una variabilidad interobservador notablemente alta; esto puede deberse a que los dermatólogos con menos experiencia sobredetectaron lesiones en un caso leve o a que el dermatólogo con experiencia marca menos o ninguna lesión en una imagen que todos los demás consideran un caso más grave.

En este estudio por primera vez se introdujo el uso de un modelo de aprendizaje profundo que cuenta automáticamente nódulos, abscesos y túneles de drenaje con sólo mirar una imagen clínica y supera el IHS4 como sistema de puntuación manual. También se observó reducción del tiempo que dedican los médicos dermatólogos a completar el sistema manual de puntuación de la gravedad y la estandarización de la evaluación de la hidradenitis supurativa con una variabilidad interobservador reducida.

*María Fernanda Figueroa Hernández*

**Young AT, Xiong M, Pfau J, Keiser MJ, Wei ML. Artificial intelligence in Dermatology: A primer (*Inteligencia artificial en Dermatología: introducción*). J Invest Dermatol 2020; 140 (8): 1504-1512. doi: 10.1016/j.jid.2020.02.026**

La inteligencia artificial puede desempeñar un papel cada vez más importante en mejorar el acceso y la calidad de la atención debido a la escasez de dermatólogos en Estados Unidos y al aumento de la incidencia del melanoma cutáneo (Instituto Nacional del Cáncer, 2020).

Etseva y su grupo desarrollaron una red neuronal convolucional con 129,450 imágenes que logró resultados similares a los de dermatopatólogos en clasificar carcinomas vs queratosis seborreica y melanoma vs nevos. Cho y su grupo desarrollaron una red neuronal convolucional para el diagnóstico de onicomiosis y enfermedades de labio.

Existen 7 estudios que sostienen que el desempeño de la inteligencia artificial para el diagnóstico de melanoma vs nevos es similar o superior al de dermatopatólogos: Brinker y su grupo (2019), Codella y colaboradores (2016), Haenssle y su grupo (2018, 2020), Hekler y su grupo (2019), Marchetti y su grupo (2018, 2020), Phillips y colaboradores (2019) y Tschandl y su grupo (2019).

La inteligencia artificial combinada con métodos basados en *hardware*, como la espectroscopia, imágenes multiespectrales u otras modalidades de imágenes especializadas, pueden mejorar el rendimiento. Por ejemplo, los melanomas tempranos pueden no mostrar diferencias morfológicas detectables, pero las técnicas asistidas por inteligencia artificial, como la dermatofluoroscopia, pueden proporcionar información adicional.

La precisión diagnóstica cara a cara supera a la de la teledermatología; sin embargo, hay desigualdades en el acceso a la atención. La teledermatología puede aumentar el acceso, facilitar las referencias y reducir los tiempos de espera. La inteligencia artificial puede usarse en aplicaciones de teléfonos inteligentes para fotografiar lesiones cutáneas y generar una referencia si es apropiado. Sin embargo, una revisión sistemá-

tica encontró nueve estudios que evaluaron seis aplicaciones de teléfonos inteligentes basadas en algoritmos y concluyó que la evidencia de precisión diagnóstica era escasa y no respalda la implementación actual.

Sin embargo, la inteligencia artificial puede empeorar la disparidad y discriminación en el sistema de salud, debido a que no puede asegurarse una adecuada cantidad de datos e imágenes de poblaciones vulnerables. Los algoritmos de inteligencia artificial se han adiestrado con datos de poblaciones europeas y de Asia central, con una importante falta de imágenes de pieles más oscuras, lo que provoca errores en la identificación de lesiones en estos fototipos.

Es necesario crear bases de datos de referencia estandarizadas que abarquen diferentes enfermedades y contextos clínicos para su uso en la comparación del rendimiento de modelos. La confianza en que un modelo de inteligencia artificial se generalizará a una población específica de pacientes depende de entender los conjuntos de datos en los que se adiestró el modelo y los experimentos de control que se llevaron a cabo. Por ejemplo, las redes neuronales convolucionales pueden omitir melanomas amelanóticos debido a su subrepresentación en el conjunto de adiestramiento.

Es deseable que un modelo de inteligencia artificial reconozca sus limitaciones y ofrezca una medida de confianza, es decir, la probabilidad de ser correcto, con cada predicción. Para la clasificación de imágenes, los modelos ofrecen diagnósticos diferenciales con diversos grados de confianza en lugar de hacer juicios de sí o no, pero pocos estudios han evaluado cómo se correlaciona la confianza con la probabilidad de precisión. La red neuronal convolucional tiende a ser demasiado confiada; por ejemplo, un modelo puede asociar un 90% de confianza con predicciones para las que sólo tiene razón el 50% del tiempo. Por tanto, antes de aplicarse

en la práctica, los algoritmos primero deben calibrarse a la precisión. Además, no existe un consenso para comprender si una baja confianza podría reflejar una imagen inadecuada, una muestra fuera de distribución que el modelo nunca había visto o una verdadera ambigüedad clínica basada en características visuales.

La aceptación de la inteligencia artificial en la toma de decisiones clínicas depende de poder entender el proceso de toma de decisiones fundamental para sus predicciones. Un enfoque para interpretar los diagnósticos del modelo es la recuperación de imágenes basada en contenido, un método para recuperar imágenes de adiestramiento que son visualmente similares a una imagen de prueba. Este método puede tranquilizar al médico si todas las imágenes de adiestramiento recuperadas tienen el mismo diagnóstico que el diagnóstico predicho. Un segundo enfoque es resaltar píxeles en una imagen más relevantes para la predicción de un modelo, utilizando métodos como el mapeo de prominencia. Un tercer enfoque es ver a través de los ojos de un modelo trazando un atlas de activación que muestra cómo cambios sutiles, en particular características visuales, pueden inclinar al modelo a elegir un diagnóstico sobre otro.

*Mariana Herrera Ocampo*

**Perez S, Nguyen B, Tosti A. Drug-induced scarring and permanent alopecia (*Alopecia cicatricial y permanente inducida por medicamentos*). *J Am Acad Dermatol Rev* 2024; 1: 42-60. <https://doi.org/10.1016/j.jdrv.2024.06.002>**

**Introducción:** la alopecia inducida por medicamentos se manifiesta como efluvio telógeno o anágeno transitorio, pero rara vez puede ocurrir una alopecia permanente o persistente. Los fenotipos no inflamatorios incluyen: alopecia permanente-persistente después de la quimioterapia y alopecia persistente después de la terapia con inhibidores de la vía *Hedgehog*.

Los padecimientos inflamatorios cicatrizantes incluyen: liquen plano pilar, foliculitis decalvante y dermatosis pustulosa erosiva de la piel cabelluda después del tratamiento con varios agentes inmunobiológicos.

**Métodos:** se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos que describieran pacientes con alopecia permanente inducida por medicamentos publicados antes de febrero de 2024. Dos revisores seleccionaron los artículos y se incluyeron si eran sobre paciente(s) con alopecia permanente-persistente inducida por medicamentos. Se excluyeron los artículos si eran estudios no humanos, carecían de relevancia directa o de texto completo.

**Resultados:** se incluyeron 76 artículos que informaban sobre casos de alopecia cicatricial o permanente inducida por medicamentos.

*Alopecia permanente-persistente después de quimioterapia:* aunque la mayoría de los casos de alopecia inducida por quimioterapia son transitorios, ciertos regímenes de quimioterapia están estrechamente asociados con el riesgo de alopecia inducida por quimioterapia permanente-persistente (pCIA). Éstos incluyen terapias basadas en taxanos y busulfán, prescritas en combinación con otros agentes quimioterapéuticos (ciclofosfamida y adriamicina). El diagnóstico de alopecia inducida por quimioterapia permanente se establece con crecimiento incompleto o nulo del cabello seis meses después de suspender la quimioterapia, con cabello muy corto y escaso en patrón de pérdida difusa o en parches. Los hallazgos tricoscópicos incluyen: variabilidad en el diámetro del cabello, aumento de los vellos finos y reducción de la densidad folicular con unidades foliculares predominantemente de un solo cabello. Los taxanos (docetaxel y paclitaxel) se asocian con la alopecia inducida por quimioterapia permanente. Debido a que éstos casi nunca se administran como tratamiento único, la alopecia inducida por quimioterapia permanente

es más común en pacientes con regímenes de quimioterapia de múltiples fármacos.

Las estrategias preventivas incluyen la hipotermia de la piel cabelluda con resultado del 80 al 90% de los pacientes que reciben quimioterapia basada en taxanos. El tratamiento incluye minoxidil tópico u oral o espironolactona oral después de la suspensión de la quimioterapia.

*Alopecia inducida por terapia endocrina:* los inhibidores de aromatasas y los moduladores selectivos del receptor de estrógeno (tamoxifeno, letrozol, anastrozol y exemestano) se prescriben como tratamiento coadyuvante contra el cáncer y se asocian con la alopecia inducida por terapia endocrina. El patrón de pérdida de cabello es casi idéntico al de la alopecia androgenética, pero también puede resultar en la pérdida de cejas y pestañas. Responde favorablemente al minoxidil tópico y puede observarse crecimiento moderado del cabello con dutasterida.

*Liquen plano pilar:* alopecia cicatricial linfocítica primaria, caracterizada por placas atróficas de alopecia con eritema perifolicular y descamación. Se asocia con inhibidores de la tirosina cinasa, inhibidores de PD-1 e inhibidores de TNF-alfa. Se identificaron 22 casos de liquen plano pilar inducida por inhibidores de tirosina cinasa (nilotinib o imatinib), inhibidores de PD-1 (nivolumab, pembrolizumab o avelumab), inhibidores de TNF-alfa (infliximab, adalimumab o etanercept). Suspender el medicamento puede ocasionar el alivio rápido de la enfermedad, raramente incluye el crecimiento del cabello.

*Foliculitis decalvante:* alopecia cicatricial neutrofílica que se manifiesta con pápulas dolorosas y recurrentes en la piel cabelluda y exudado purulento. La foliculitis decalvante inducida por medicamentos puede ocurrir con inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (gefitinib, erlotinib, afatinib, lapatinib o cetuximab) y anticuerpos monoclonales (infliximab).

*Dermatitis pustulosa erosiva de la piel cabelluda*: es una alopecia cicatricial neutrofílica que se manifiesta con pápulas en la piel cabelluda que evolucionan hacia erosiones dolorosas y costras con pérdida de cabello asociada. Puede ocurrir con inhibidores de EGFR.

*Alopecia persistente después de la terapia con inhibidores de la vía Hedgehog*: la incidencia de alopecia durante el tratamiento con inhibidores de la vía *Sonic Hedgehog* es del 40 al 60%. Esta alopecia rara vez puede ser persistente o permanente.

**Conclusión:** la alopecia permanente inducida por medicamentos se está observando cada vez más con la administración de fármacos citotóxicos e inmunomoduladores. La alopecia inducida por quimioterapia permanente es una alopecia persistente no inflamatoria estrechamente asociada con regímenes de quimioterapia basados en taxanos y busulfán. Las estrategias de tratamiento son variables en eficacia e incluyen prevención con capuchas de enfriamiento de la piel cabelluda o tratamiento posquimioterapia con minoxidil o espirolactona. Las alopecias cicatriciales inflamatorias pueden observarse con inhibidores de tirosina cinasa, inhibidores de PD-1, inhibidores de TNF-alfa, inhibidores de EGFR y anticuerpos monoclonales. La respuesta al tratamiento en cada caso es sumamente variable, pero la evaluación de las expectativas y comprensión del paciente es decisiva en cualquier estrategia de tratamiento. El reconocimiento clínico y el inicio de tratamiento rápidos pueden mejorar los resultados del paciente y prevenir el avance adicional de la pérdida de cabello.

*Jimena Pérez Rubio*

**Huang P, Wen F, Wu Q, Zhang P, Li Q. The causal effect of atopic dermatitis on lung cancer: A Mendelian randomization study (El efecto causal de la dermatitis atópica en el cáncer de pulmón: estudio de aleatorización mendeliana).**

**Skin Res Technol 2024; 30 (7): e13841. doi: 10.1111/srt.13841**

**Introducción:** el cáncer de pulmón se sitúa como la principal causa de muerte relacionada con el cáncer en todo el mundo. El desarrollo de tratamientos dirigidos molecularmente y de inmunoterapia ha mejorado la supervivencia. La dermatitis atópica es la forma más prevalente de dermatosis inflamatoria, caracterizada por piel eccematosa con prurito y recaídas; se asocia con morbilidad psiquiátrica y disminución de la calidad de vida. Debido a la notable carga de enfermedad del cáncer de pulmón y la creciente prevalencia de la dermatitis atópica, las comorbilidades de ambas pueden ser más comunes. Estudios epidemiológicos sugieren que la dermatitis atópica se asocia con la incidencia de cáncer e indican que podría aumentar el riesgo de cáncer en comparación con la población sin dermatitis atópica. Los metanálisis previos y varios estudios observacionales han mostrado que la dermatitis atópica se asocia con menor riesgo de cáncer de pulmón en comparación con la población sin dermatitis atópica. Se hizo una aleatorización mendeliana para explorar el efecto causal de la dermatitis atópica predictiva genéticamente sobre el riesgo de cáncer de pulmón, con el objetivo de proporcionar nuevos conocimientos del mecanismo por el que la dermatitis atópica afecta la aparición del cáncer de pulmón y una base teórica para el tratamiento clínico del cáncer de pulmón.

**Métodos y materiales:** se usaron tres métodos analíticos de aleatorización mendeliana (MR): *Inverse Variance Weighted (IVW)*, MR-Egger y el método de mediana ponderada (*weighted median*).

**Resultados:** el análisis IVW mostró menor riesgo de adenocarcinoma de pulmón en pacientes con dermatitis atópica.

**Discusión:** este estudio evalúa de manera integral la relación causal entre la susceptibilidad

hereditaria a la dermatitis atópica y el riesgo de cáncer de pulmón. Los estudios observacionales mostraron que la dermatitis atópica es un factor de riesgo de cáncer de próstata, linfoma no Hodgkin, cáncer de riñón y los cánceres de piel no melanoma. Mariam y su grupo recolectaron datos de entrevistas de 1169 casos de cáncer de pulmón y 1486 controles de la población y encontraron que los sujetos que informaron un antecedente de dermatitis atópica estaban inversamente correlacionados con cáncer de pulmón. La dermatitis atópica se caracteriza por aumento en las respuestas inflamatorias. Las afecciones inflamatorias se relacionan con carcinogénesis a través de mecanismos de evasión inmunitaria. Activan células inmunitarias, como *natural killers* (NK) y las células T citotóxicas, con roles decisivos en la vigilancia inmunitaria contra tumores. Se ha planteado que la dermatitis atópica reduce el riesgo de cáncer a través de sus estados inmunitarios sobreactivados. Estudios mecanísticos revelaron que la IL-4 ejercía un efecto antiproliferativo en células de cáncer de pulmón no microcítico, mientras que la IL-13 humana recombinante retrasaba significativamente el crecimiento tumoral en ratones de xenotrasplante. La TSLP es un activador eficiente de las células dendríticas que promueve la respuesta inmunitaria mediada por Th2. La inducción sistémica de TSLP ha impulsado una inmunidad Th2 significativa para prevenir la evolución de la tumorigénesis desde la hiperplasia alveolar atípica hasta el adenocarcinoma de pulmón. Además, la IgE desempeña un papel decisivo en el desencadenamiento de respuestas inmunitarias contra las células cancerosas, como en el páncreas, el colon y el recto. La subunidad MS4A2 del receptor de alta afinidad de IgE se asoció con mejor pronóstico en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, lo que sugiere que la vía de señalización del receptor de IgE/IgE podría influir en la aparición del adenocarcinoma de pulmón. Estos resultados experimentales apoyan firmemente la idea de que la dermatitis atópica podría ser un factor protector contra el cáncer de pulmón,

especialmente en pacientes con adenocarcinoma de pulmón. Este estudio imitó el entorno de los ensayos clínicos aleatorios utilizando el enfoque de aleatorización mendeliana. Cuando las variantes genéticas se asignaron al azar como variables instrumentales, pudo evitarse la causalidad inversa. Las limitaciones de este estudio incluyen que las variantes genéticas provienen de muestras europeas; se necesitan estudios adicionales para generalizar estos hallazgos a otras razas. Además, este estudio sólo estableció una asociación causal entre las enfermedades, por lo que se necesitan más estudios para elucidar los mecanismos moleculares específicos de la relación inversa entre la dermatitis atópica y el adenocarcinoma de pulmón.

*Jimena Pérez Rubio*

**Louchez A, El Aarbaoui T, Weill A, Gaudin O, et al. Maintenance treatment of pemphigus with rituximab in real life: A single-center study of 50 patients (*Tratamiento de mantenimiento en pénfigo con rituximab en la vida real*). *Ann Derm Venereol* 2024; 151 (2): 103264. doi: 10.1016/j.annder.2024.103264**

**Introducción:** el pénfigo es una enfermedad autoinmunitaria ampollosa, poco frecuente, que afecta a adultos de mediana edad. Su curso es crónico, con recaídas repetidas que afectan la calidad de vida y mortalidad inferior al 5%. Los autoanticuerpos dirigidos contra los componentes del desmosoma, desmogleína o en el pénfigo vulgar y el pénfigo superficial son responsables de las ampollas y las erosiones cutáneo-mucosas por acantólisis. El rituximab, anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD-20, ha aumentado la tasa de remisión completa y reduce la dosis acumulativa y efectos adversos de los corticosteroides.

**Métodos:** estudio observacional retrospectivo de un solo centro que incluyó a todos los pacientes con diagnóstico reciente de pénfigo (vulgar o

superficial) que recibieron al menos el tratamiento inicial con rituximab. El tratamiento de mantenimiento con rituximab se administraba sólo cuando el clínico notaba un alto riesgo de recaída en pacientes con pénfigo diagnosticado antes de 2018 y, de acuerdo con el NDCP, en casos de pénfigo diagnosticado después de 2018. Durante la pandemia de COVID-19, las infusiones de mantenimiento no siempre se administraron según el calendario del NDCP debido al riesgo demostrado de COVID-19 en pacientes con pénfigo tratado con rituximab. Se comparó el porcentaje de pacientes entre los que recayeron y los que no recayeron que aún eran positivos para los anticuerpos anti-Dsg1 o 3 después del rituximab inicial.

**Resultados:** el análisis incluyó a 50 pacientes, de los que 27 eran mujeres (54%), con mediana de edad de 58 años. Treinta y cuatro pacientes (68%) tenían pénfigo vulgar. El pénfigo se consideró moderado a severo en 34 casos (68%). El rituximab se administró como terapia de primera línea en 43 pacientes (86%). Los corticosteroides sistémicos de 0.5 a 1 mg/kg/día se combinaron con rituximab en 37 casos (74%). Veintisiete pacientes (54%) no recibieron terapia de mantenimiento, 13 (26%) siguieron un régimen MT1 (5 antes de 2018 y 8 durante la pandemia de COVID; 10 pacientes tuvieron 1 infusión de mantenimiento y 3 tuvieron 2; cantidad media de infusiones por paciente: 1.23, y 10 pacientes (20%) tuvieron un régimen MT2 (incluidos 9 con una infusión en M6; cantidad media de infusiones por paciente: 2.9. En total, después de una mediana de seguimiento de 42 meses, 25 pacientes (50%) recayeron: 18/27 (67%) pacientes sin terapia de mantenimiento, 5/13 (38%) con MT1 y 2/10 (20%) con MT2. La probabilidad de supervivencia libre de recaídas fue significativamente menor entre los pacientes que recibieron terapia de mantenimiento en comparación con los que no lo hicieron. En los pacientes que recayeron, la mediana del tiempo hasta la recaída después del rituximab inicial fue de 15 meses en

el grupo sin mantenimiento, 30 y 28 meses en los grupos MT1 y MT2, respectivamente. Entre los 19 pacientes que recibieron una infusión de rituximab en M6, 5 mostraron recaída (26%) después de una mediana de 30 meses (rango 18-31 meses) después del rituximab inicial. Entre los 13 pacientes que no recibieron corticosteroides sistémicos al inicio, 6 (46%) tenían pénfigo leve, 4 (31%) tenían pénfigo moderado a severo. Entre estos 13 pacientes, 4 (31%) recayeron: 3 en el grupo sin tratamiento de mantenimiento y 1 en el grupo MT1. Los valores de anticuerpos anti-Dsg seguían siendo positivos después del tratamiento inicial con rituximab en 8/21 (38%) pacientes que no recayeron y en 12/24 (50%) pacientes que recayeron. En el último seguimiento, 39 (78%) pacientes estaban en remisión completa, de los que 35 (89.7%) ya no recibían ningún tratamiento sistémico con corticosteroides, 3 (7.7%) estaban recibiendo corticosteroides sistémicos y 1 (2.6%), dosis mínimas de crema de clobetasol. Los eventos adversos relacionados con rituximab observados en la población incluyeron: síndrome coronario agudo con elevación del ST, reacción anafilactoide de grado 3 y 4 e infecciones bacterianas.

**Discusión:** el rituximab se propuso como tratamiento de primera línea en el 86% de los casos, lo que subraya el fuerte apego del equipo de nuestro centro desde 2015 a las modalidades del ensayo RITUX3, con mejoría significativa en la tasa de remisión completa, así como reducción de la dosis y de la duración del tratamiento con corticosteroides sistémicos. El estado de la enfermedad al momento del último seguimiento muestra la gran eficacia del rituximab, que permitió a la mayoría de los pacientes (78%) alcanzar la remisión completa sin ningún tratamiento adicional con corticosteroides en la mayoría de los casos. Este estudio confirma la disminución significativa del riesgo de recaída de pénfigo tras el tratamiento inicial con la terapia de mantenimiento. El tiempo medio hasta la recaída fue del doble en pacientes con terapia

de mantenimiento. El puntaje inicial del Índice de Área de la Enfermedad del Pénfigo (PDAI) y las concentraciones de anticuerpos anti-Dsg a los 3 meses del rituximab inicial proporcionan un valor predictivo negativo del 84% del riesgo de recaída y sugieren que estos criterios deben usarse para identificar a la población con mayor riesgo de recaída, en quienes una infusión en M6 está justificada.

**Conclusión:** este estudio confirma el valor del tratamiento de mantenimiento con rituximab. La seguridad de rituximab es buena, incluso con infusiones repetidas.

*Jimena Pérez Rubio*

**Dec M, Arasiewicz H. Paraneoplastic syndromes in patients with melanoma (Síndromes paraneoplásicos en pacientes con melanoma). Postepy Dermatol Alergol 2024; 41 (3): 251-261. doi: 10.5114/ada.2024.141114**

**Introducción:** los síndromes paraneoplásicos son manifestaciones no metastásicas asociadas con tumores malignos ubicados en sitios anatómicos distantes. A menudo, los síndromes paraneoplásicos pueden ser la indicación clínica inicial o predominante de un cáncer subyacente y su identificación temprana puede facilitar la investigación de una neoplasia aún no diagnosticada. Aunque es común que la piel se vea afectada por trastornos del sistema nervioso periférico, la aparición de síndromes paraneoplásicos en neoplasias cutáneas, como el melanoma, se ha documentado con poca frecuencia. Este artículo recopila la evidencia existente sobre los síndromes paraneoplásicos asociados con melanoma.

**Material y métodos:** se realizó una búsqueda de la bibliografía en las bases de datos PubMed y Medline utilizando variaciones de las palabras clave "melanoma" y "síndromes paraneoplásicos". La búsqueda abarcó publicaciones desde 1986 hasta 2023. Se incluyeron estudios que

documentaran pacientes con diagnóstico de síndromes paraneoplásicos asociados con melanoma; se recopilaron características como edad, sexo, localización, estadio, metástasis, tratamiento y recurrencia.

**Resultados:** se identificaron 392 artículos, de los que se eliminaron 270 por no cumplir los criterios de inclusión. La revisión incluyó 59 pacientes diagnosticados con síndrome paraneoplásico asociado con melanoma, documentados en 57 artículos originales. De estos pacientes, 34 eran hombres (57.6%). La localización más común del melanoma fue en las extremidades (27.1%). Se notificaron 26 tipos distintos de síndromes paraneoplásicos; la retinopatía asociada con el melanoma fue el más frecuente (42.3%). La mediana de edad al diagnóstico de retinopatía asociada con el melanoma fue de 63 años. En la mayoría de los casos, el síndrome paraneoplásico se diagnosticó concurrentemente o posterior al melanoma. La curación del síndrome paraneoplásico tras el tratamiento del melanoma se observó en el 42% de los casos.

**Discusión:** los síndromes paraneoplásicos son manifestaciones no metastásicas que pueden afectar múltiples sistemas y son útiles como indicadores de cáncer subyacente. Aunque son comunes en diversos tipos de cáncer, su coexistencia con neoplasias cutáneas, como el melanoma, es poco frecuente. La retinopatía asociada con el melanoma es el síndrome paraneoplásico más reportado en pacientes con melanoma, a menudo relacionado con la enfermedad metastásica y se manifiesta como ceguera nocturna de inicio agudo. El tratamiento de los síndromes paraneoplásicos en el contexto del melanoma es desafiante y en muchos casos los tratamientos inmunosupresores y esteroides no son efectivos. La bibliografía sugiere que la respuesta autoinmunitaria paraneoplásica podría ser una defensa contra la propagación del melanoma, lo que complica la administración de inmunosupresores. La IgIV ha mostrado

eficacia en algunos casos de pérdida de visión asociada con retinopatía asociada con el melanoma, pero su aplicación generalizada requiere más investigación. Los síndromes neurológicos paraneoplásicos asociados con el melanoma abarcan una variedad de afecciones, como la degeneración cerebelosa y el síndrome opsclono-mioclono. Estos trastornos, aunque poco frecuentes y reconocidos, necesitan mayor atención para determinar su verdadera incidencia y mejorar su tratamiento.

**Conclusión:** aunque los síndromes paraneoplásicos son menos frecuentes en melanoma en comparación con otros tipos de cáncer no cutáneo, su identificación y tratamiento adecuados son decisivos. Los médicos deben estar atentos a la posibilidad de síndromes paraneoplásicos en pacientes con melanoma para proporcionar un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno, lo que mejora los resultados clínicos.

*Diana Guadalupe Santamaría Domínguez*

**García-Mouronte E, Pérez-González LA, Naharro-Rodríguez J, Fernández Guarino M. Understanding active photoprotection: DNA-repair enzymes and antioxidants (*Entendiendo la fotoprotección activa: enzimas reparadoras del ADN y antioxidantes*). *Life (Basel)* 2024; **14** (7): 822. doi: 10.3390/life14070822**

**Introducción:** la fotocarcinogénesis es el proceso mediante el cual la radiación ultravioleta (RUV) de la luz solar contribuye al cáncer de piel. La RUV daña el ADN directamente o mediante la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que genera mutaciones y, a la larga, puede causar cáncer de piel. El daño crónico y las mutaciones en genes como p53 y la activación de oncogenes y vías de señalización también juegan un papel importante en este proceso. El fotoenvejecimiento resulta de la exposición crónica a RUV, causa hiperpigmentación y pérdida de elasticidad de la piel. Los

rayos UVA y UVB dañan el colágeno y la elastina, lo que acelera el envejecimiento de la piel. Además, la exposición a la luz azul de dispositivos electrónicos puede contribuir al daño del ADN y a la hiperpigmentación. Los protectores solares de amplio espectro y otros productos con antioxidantes pueden ayudar a prevenir y mitigar estos efectos. La fotoprotección incluye medidas para prevenir los efectos nocivos de la RUV. Los protectores solares contienen filtros que bloquean RUV y luz visible, pueden ser pasivos (reflejan la radiación) o activos (previenen el daño oxidativo). Los compuestos antioxidantes y enzimas reparadoras del ADN forman parte de la fotoprotección activa y su eficacia y seguridad están en revisión, porque la mayor parte de los estudios se centran en modelos preclínicos o animales.

**Enzimas reparadoras del ADN: fotoliasas:** para reparar los daños generados por la exposición a la RUV, se han desarrollado mecanismos como la reparación por escisión de nucleótidos y la fotorreactivación, que utiliza fotoliasas. Las fotoliasas, enzimas basadas en flavoproteínas que absorben luz azul, reparan el ADN dañado mediante transferencia de electrones, devolviendo los fotoproductos a su estado original. Sin embargo, los mamíferos, incluidos los humanos, utilizan principalmente reparación por escisión de nucleótidos porque han perdido la capacidad de fotorreactivación. El uso de fotoliasas tópicas ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de queratosis actínicas y otras afecciones relacionadas con daño por RUV, como el xeroderma pigmentoso. Varios estudios, incluidos ensayos controlados con distribución al azar y observacionales, han respaldado su eficacia. Las fotoliasas se obtienen de algas como *Anacystis nidulans* y se aplican, generalmente, en combinación con protectores solares. El primer ensayo que mostró la reducción de dímeros de ciclobutano de pirimidina en la piel humana usando fotoliasas tópicas tuvo lugar en 2000. En este estudio, se expuso la piel a RUVB y se

trató con un hidrogel que contenía fotoliasas encapsuladas; se demostró que las fotoliasas reducen las concentraciones de dímeros de ciclobutano de pirimidina de manera dependiente del tiempo. Además, se investigó la capacidad de las fotoliasas para revertir parcialmente la inmunosupresión inducida por UV, aunque el efecto fue limitado. Se ha demostrado que las fotoliasas tópicas son eficaces para reducir el recuento de lesiones de queratosis actínicas y reducir parámetros clínicos, como el eritema y la descamación. Las tasas de curación de las lesiones de queratosis actínicas varían, con un 20 al 100% de alivio reportado en los estudios. Puig y su grupo evaluaron la eficacia de los tratamientos con fotoliasas tópicas en la queratosis actínicas utilizando dermatoscopia y microscopia confocal de reflectancia. Se trató a 11 pacientes con fototipo bajo y se observó que las fotoliasas tópicas lograron la eliminación completa o parcial de las lesiones en un porcentaje significativo. Sin embargo, un estudio posterior de Moscarella y su grupo, con una muestra más grande y un seguimiento más largo, no replicó estos resultados y encontró diferencias no significativas entre fotoliasas tópicas y SPF50+. Aunque las fotoliasas tópicas son efectivas para reducir el daño por RUV y mejorar la eliminación de lesiones de queratosis actínicas, la comparación de su eficacia con el uso sólo de protectores solares y otros tratamientos varía. La protección solar continua y la prevención de la exposición al sol siguen siendo esenciales para la protección a largo plazo contra el daño del ADN inducido por UV.

**Antioxidantes:** *vitaminas C y E:* la vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) es conocida por sus efectos antioxidantes que ayudan a neutralizar especies reactivas de oxígeno y a reducir el daño por la radiación UV. Su combinación con vitamina C y ácido ferúlico puede potenciar estos efectos y minimizar la oxidación de la vitamina E. Sin embargo, algunos estudios sugieren que el uso de derivados de ésteres de vitamina E sin estabi-

lizadores podría asociarse con mayor riesgo de cáncer de piel, aunque estos hallazgos no están confirmados.

*Polypodium leucotomos:* es un helecho tropical que contiene propiedades antioxidantes y fotoprotectoras. Su extracto es abundante en ácido cafeico y ferúlico y muestra efectos protectores contra el daño UV, la peroxidación de lípidos y la inflamación. Los estudios sugieren que puede ser efectiva en la prevención de queratosis actínicas y otros trastornos cutáneos, aunque se necesita más investigación sobre su seguridad y efectividad en comparación con protectores solares tópicos.

*Polifenoles del té verde:* algunos estudios en modelos animales y humanos han demostrado que los extractos de té verde pueden reducir el eritema inducido por UVB, el daño al ADN y la inmunosupresión. Sin embargo, los estudios tienen limitaciones, como muestras pequeñas y periodos de seguimiento cortos, por lo que se necesitan más ensayos para determinar su eficacia en la prevención del cáncer de piel y el fotoenvejecimiento. Los antioxidantes, incluidos las vitaminas C y E, *Polypodium leucotomos* y los polifenoles del té verde, ofrecen potenciales beneficios en dermatología, pero se requiere más investigación para confirmar su efectividad y seguridad en diversas aplicaciones clínicas.

**Conclusión:** existe un gran avance en la fotoprotección activa mediante enzimas reparadoras del ADN y antioxidantes naturales. Esta revisión muestra la importancia de superar los métodos convencionales de protección solar, buscando intervenciones que no sólo prevengan sino también reparen parcialmente el daño solar. El análisis de investigaciones recientes demuestra que las fotoliasas, el extracto de *Polypodium leucotomos* y otros compuestos bioactivos ofrecen múltiples beneficios, como la protección de la piel, la reducción de mutagénesis y carcinogénesis, y la prevención del envejecimiento

prematureo. Estos compuestos, especialmente en combinaciones terapéuticas, muestran un gran potencial. Sin embargo, se requiere más investigación para entender mejor sus mecanismos, formulaciones y eficacia clínica.

*Diana Guadalupe Santamaría Domínguez*

**Foo VH, Yueh LH, Mehta JS, Ong HS. Acute and chronic ocular outcomes in SJS/TEN patients treated with oral ciclosporin vs intravenous immunoglobulin (Manifestaciones oculares agudas y crónicas en pacientes con síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica tratados con ciclosporina oral vs inmunoglobulina intravenosa). Front Med (Lausanne) 2024; 11: 1398506. doi: 10.3389/fmed.2024.1398506**

**Introducción:** el síndrome de Stevens-Johnson y su variante más severa, la necrólisis epidérmica tóxica, son enfermedades agudas de la piel y las membranas mucosas, de alivio espontáneo, con posibles complicaciones que amenazan la vida. Las complicaciones oculares ocurren en el 50-88% de los pacientes con síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica en la fase aguda, y cerca del 80% experimentan complicaciones oculares a largo plazo. Estas complicaciones crónicas incluyen la neovascularización corneal y defectos epiteliales persistentes, así como enfermedades conjuntivales, que pueden causar sequedad ocular y simbléfaron. Las cicatrices corneales y la inflamación crónica pueden llevar a la pérdida visual permanente y malestar ocular significativo. Existen asociaciones inmunomediadas entre la aparición del síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica y ciertos medicamentos, infecciones y etnias. El tratamiento estándar actual es principalmente de soporte, aunque recientemente se han introducido tratamientos inmunomoduladores, como corticosteroides sistémicos, inmunoglobulinas intravenosas (IgIV), ciclosporina A y biológicos anti-TNF, pero la evidencia definitiva de la

efectividad de estas intervenciones sigue siendo insuficiente. Los estudios previos han mostrado resultados contradictorios en cuanto a la efectividad de ciclosporina A e IgIV, y no hay consenso en cuanto a las dosis y duración del tratamiento. Este estudio tiene como objetivo comparar las complicaciones oculares agudas y crónicas en pacientes que recibieron ciclosporina A sistémica o IgIV durante las etapas agudas del síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica.

**Métodos:** se realizó una revisión retrospectiva de los registros médicos de pacientes ingresados en el Hospital General de Singapur con diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica superpuesto, que fueron remitidos al departamento de Oftalmología entre enero de 2011 y diciembre de 2017. Se incluyeron pacientes con un seguimiento oftalmológico de al menos 6 meses y se excluyeron los tratados con cuidados de soporte, quienes recibieron corticosteroides sistémicos, así como los pacientes con antecedentes de cirugía corneal o conjuntival. Los pacientes considerados para recibir ciclosporina A oral o IgIV eran mayores de 18 años, ingresados hasta 7 días después del inicio de las ampollas y con actividad progresiva de la enfermedad. El análisis estadístico se hizo usando SPSS versión 28, con valores continuos expresados como mediana (rango intercuartílico) y las variables categóricas como frecuencias en porcentajes. Se compararon los resultados entre los pacientes que recibieron ciclosporina A y los que recibieron IgIV durante la fase aguda. También se evaluó la relación entre las puntuaciones oculares agudas y crónicas con otras variables; se definió un tamaño de muestra necesario para detectar diferencias significativas entre los grupos. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

**Resultados:** el estudio incluyó a 18 pacientes con síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, de los que 8 recibieron

IgIV y 10 ciclorporina A. No hubo diferencias significativas en las características basales entre ambos grupos, aunque se observó mayor incidencia de afectación corneal severa en el grupo de ciclorporina A (60%) en comparación con el grupo de IgIV (25%). Durante el seguimiento a largo plazo, se encontró que un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de ciclorporina A tuvo complicaciones oculares crónicas, como defectos epiteliales persistentes en comparación con el grupo de IgIV. Además, dos pacientes del grupo de ciclorporina A requirieron intervenciones quirúrgicas oculares adicionales, mientras que ninguno en el grupo de IgIV las necesitó. El análisis secundario mostró que los pacientes con mayor afectación ocular aguda, medida por la puntuación de Gregory y el COCS, tenían más probabilidades de padecer complicaciones oculares crónicas. Los pacientes con una puntuación de Gregory más alta fueron los sujetos con antecedente de necrólisis epidérmica tóxica y afectación de la mucosa perianal.

**Discusión:** a pesar de la evidencia previa que sugiere que ciclorporina A e IgIV pueden reducir la mortalidad en pacientes con síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica, este estudio no encontró diferencias significativas en la afectación ocular aguda o crónica entre los pacientes tratados con ciclorporina A o IgIV. Sin embargo, se observó tendencia hacia mayor incidencia de complicaciones corneales y palpebrales crónicas en el grupo de ciclorporina A. Esta tendencia podría relacionarse con la mayor gravedad de la afectación corneal aguda observada en este grupo.

**Conclusión:** se sugiere que la administración de IgIV en la fase aguda podría ofrecer una mejor protección contra la inflamación ocular crónica en comparación con ciclorporina A, aunque se necesitan estudios más amplios para confirmar estos hallazgos. Además, los pacientes con una mayor afectación ocular aguda podrían beneficiarse de un seguimiento más cercano

y de intervenciones tempranas para reducir la morbilidad visual a largo plazo.

*Diana Guadalupe Santamaría Domínguez*

**Rayinda T, McSweeney SM, Christou E, Ung CY, et al. Gene-environment interaction between CYP1B1 and oral contraception on frontal fibrosing alopecia (*Interacción gen-ambiente entre CYP1B1 y anticoncepción oral en la alopecia frontal fibrosante*). JAMA Dermatol 2024; 160 (7): 732-735. doi: 10.1001/jamadermatol.2024.1315**

**Introducción:** la alopecia frontal fibrosante es una forma folicular de liquen plano que provoca pérdida de pelo irreversible predominantemente en mujeres posmenopáusicas. Un estudio genético identificó que el cambio de una serina por una asparagina en el locus 2p22.2 del citocromo 1B1 incrementa el riesgo de alopecia frontal fibrosante. Este cambio provoca que el CYP1B1 tenga mayor estabilidad al aumentar su concentración intracelular. Los anticonceptivos orales combinados consisten en una mezcla de estrógenos sintéticos y progesterona, que son sustrato del citocromo 1B1. La hipótesis del estudio fue que el alelo modificado de CYP 1B1 puede elevar el riesgo de alopecia frontal fibrosante en pacientes con alta exposición a hormonas sexuales exógenas. Esta asociación se observó previamente en un par de gemelas heterocigóticas portadoras del alelo de riesgo de CYP1B1. Una de ellas manifestó alopecia frontal fibrosante y la otra no. La gemela con el padecimiento tenía antecedente de consumo de anticonceptivos orales combinados por 5 años.

**Métodos:** se incluyeron pacientes británicas blancas con alopecia frontal fibrosante en quienes estuviera disponible información sobre su genotipificación y administración de anticonceptivos orales combinados. Seleccionaron a pacientes control sin alopecia frontal fibrosante, pero con administración de anticonceptivos

orales combinados y se emparejaron con casos de alopecia frontal fibrosante de acuerdo con la edad y ascendencia genética. La presencia del alelo 2p22.2 se analizó con modelos de regresión logística para identificar la asociación con alopecia frontal fibrosante.

**Resultados:** el grupo de casos con alopecia frontal fibrosante constó de 489 pacientes, la edad media fue de 65.8 años y el 75.7% tenían antecedente de consumo de anticonceptivos orales combinados. El grupo control constó de 34,254 pacientes sin alopecia frontal fibrosante, la edad media fue de 65 años y el 91% tenía antecedente de consumo de anticonceptivos orales combinados. La asociación del alelo 2p22.2 se demostró en la cohorte de pacientes con alopecia frontal fibrosante con una razón de momios de 1.90; es decir, las pacientes con el alelo 2p22.2 modificado tenían 1.9 veces más riesgo de padecer alopecia frontal fibrosante. Al separar la cohorte por consumo de anticonceptivos orales combinados, se evidenció la asociación entre éste y la alopecia frontal fibrosante. Un modelo de interacción genética-ambiental demostró un riesgo aumentado entre alteraciones del alelo 2p22.2, consumo de anticonceptivos orales combinados y padecer alopecia frontal fibrosante.

**Discusión:** este estudio proporciona evidencia de la interacción de modificaciones del CYP1B1, consumo de anticonceptivos orales combinados y riesgo de alopecia frontal fibrosante, lo que

refuerza las hipótesis existentes de su patogénesis en cuanto a la combinación de factores genéticos y ambientales. El cambio de una serina por una asparagina conduce a concentraciones más altas de CYP1B1 intracelular y un metabolismo potencialmente elevado de hormonas sexuales, incluidas las que forman parte de las formulaciones de anticonceptivos orales combinados. Sin embargo, debido a que CYP1B1 también se ha asociado con la regulación de células inmunitarias, no puede descartarse su papel en la aparición de alopecia frontal fibrosante a través de una vía inmunológica.

**Limitantes:** en este estudio no se recabó información sobre el tipo de anticonceptivos orales combinados y la duración de su consumo. Para tener evidencia con más sustento de esta asociación es necesario efectuar estudios prospectivos con una cohorte de mayor cantidad de pacientes y en los que se recopilen más detalles de la exposición a otros tratamientos hormonales y antecedentes de exposición prolongada a hormonas endógenas, como menarquia temprana, menopausia tardía y multiparidad.

**Conclusión:** los hallazgos de este estudio sugieren una posible interacción genética-ambiental entre el alelo 2p22.2 del CYP1B1 y el consumo de anticonceptivos orales combinados en pacientes femeninas con alopecia frontal fibrosante.

*Mariana Herrera Ocampo*