

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

Rivera N, Boada A, Bielsa I, Fernández-Figueras M, Carcereny E, et al. Hair repigmentation during immunotherapy treatment with an anti-programmed cell death 1 and anti-programmed cell death ligand 1 agent for lung cancer (*Repigmentación capilar durante inmunoterapia con agentes anti-muerte celular programada 1 y ligando anti-muerte celular programada 1 para el tratamiento de cáncer pulmonar*). JAMA Dermatol 2017. doi:10.1001/jamadermatol.2017.2106

Antecedentes: el receptor de muerte programada 1 (PD-1) y el ligando de muerte programada 1 (PD-L1) son puntos de chequeo que previenen que el sistema inmunitario reaccione contra los propios tejidos en un paciente. Bloquear estos mediadores inmunológicos impide que algunos tumores escapen a la respuesta del sistema inmunológico. La piel es el principal órgano afectado por los efectos adversos de este tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón; esto incluye erupciones cutáneas, vitíligo y prurito, pero ningún caso de repigmentación capilar.

Objetivo: describir un nuevo efecto adverso que ocurre durante el tratamiento con anti-PD-1/anti-PD-L1 contra cáncer de pulmón.

Material y método: se evaluó de manera prospectiva a pacientes con cáncer de pulmón en tratamiento con anti-PD-1/anti-PD-L1 para valorar la existencia de toxicidad cutánea. Se incluyeron los pacientes que manifestaron repigmentación capilar.

Resultados: se incluyeron 52 pacientes con cáncer de pulmón en tratamiento con anti-PD-1/anti-PD-L1. Hubo 14 casos de repigmentación capilar (13 hombres y una mujer; con promedio

de edad de 64.9 años). Cuatro pacientes tenían carcinoma epidermoide de pulmón y 10 pacientes adenocarcinoma de pulmón (28 y 72%, respectivamente). Doce pacientes recibieron tratamiento con anti-PD-1 (nivolumab [n = 11] y pembrolizumab [n = 1]) y 2 pacientes recibieron atezolizumab. La mayoría de pacientes con repigmentación capilar se mantuvieron en tratamiento con respuesta parcial al medicamento o con estabilidad ante la enfermedad. La repigmentación capilar se manifestó principalmente en la región occipital y temporal, con progresión hacia las áreas frontales y parietales o en parches previamente carentes de pelo negro. En todos los casos los pacientes recuperaron su color de pelo previo.

Limitaciones: número limitado de pacientes, falta de conocimiento en la fisiopatología del envejecimiento del folículo piloso y de los mecanismos de repigmentación capilar.

Conclusiones: la repigmentación capilar en pacientes con cáncer de pulmón tratados con anti-PD-1/anti-PD-L1 puede ser un marcador de respuesta clínica al tratamiento.

Alessandra Irais Miranda Aguirre

Xu H, Marchetti M, Dusza S, Chung E, Fonseca M, et al. Factors in early adolescence associated with a mole-prone phenotype in late adolescence (*Factores en la adolescencia temprana asociados con fenotipo de susceptibilidad névica en la adolescencia tardía*). JAMA Dermatol 2017; doi:10.1001/jamadermatol.2017.1547

Antecedentes: las características fenotípicas de un nevo melanocítico en la edad adulta, como

el número total de nevos y la existencia de nevos atípicos o displásicos, son de los principales factores de riesgo conocidos de melanoma. La niñez y la adolescencia son periodos críticos para la aparición y evolución de nevos.

Objetivo: identificar los factores en la adolescencia temprana (14 años de edad) asociados con el fenotipo de susceptibilidad névica en la adolescencia tardía (17 años de edad).

Material y método: se incluyeron estudiantes entre 13 y 15 años de edad de preparatorias de Framingham, Massachusetts, Estados Unidos. Se obtuvieron imágenes clínicas y dermatoscópicas de los nevos de mayor tamaño y de tres nevos aleatorios del tronco posterior superior, tronco posterior inferior, muslos y piernas. Las imágenes dermatoscópicas las evaluaron dos especialistas, limitándose al patrón dermatoscópico, color y simetría. Se realizaron encuestas acerca del comportamiento de bronceado, sensibilidad, exposición total, formas de protección (uso de sombreros y filtro solar), frecuencia de quemaduras y quemaduras solares dolorosas. Se crearon variables compuestas del índice de sensibilidad solar (color de piel, color de pelo y tendencia a quemaduras con la exposición solar) categorizadas como exposición leve, moderada y alta.

Resultados: del 1 de enero de 2009 al 31 de enero de 2014 se estudiaron 569 niños entre el 8° y 9° grado escolar con media de 14.4 años de edad; 60% eran hombres, 89% de raza blanca, se realizó una revaloración en el 11° grado con media de 17 años de edad. La mediana inicial del conteo de nevos fue 15 y al seguimiento de 21. La mediana de imágenes dermatoscópicas por participante fue de 7. La mediana del mayor número de nevos fue de 73. Al seguimiento, 27% demostró fenotipo de susceptibilidad névica, de los que 62% tenía por lo menos un nevo que medía más de 5 mm, 21% tenía mayor número total de nevos y 17% tenía ambas características; 96% eran de raza blanca y 50.5% tenían el mayor índice de sensibilidad solar. Los antecedentes

de quemadura solar se asociaron significativamente con el fenotipo de susceptibilidad névica en 80%, con una o más quemaduras previas. La exposición solar, pasar tiempo para obtener un bronceado y los comportamientos de protección solar no se asociaron con el fenotipo de susceptibilidad névica. La presencia de tres (OR 4.64; IC95%, 2.11-10.21; $p < 0.001$) o los cuatro (OR 13.11; IC95%, 4.52-38.00; $p < 0.001$) patrones dermatoscópicos en un individuo se asoció significativamente con el fenotipo de susceptibilidad névica en comparación con los que tenían un solo patrón.

Limitaciones: el fenotipo de población fue predominantemente claro, las imágenes se limitaron al tronco posterior y las extremidades inferiores, el tamaño de la cohorte fue pequeño, el seguimiento fue corto, el fenotipo de susceptibilidad névica se utilizó como posible marcador de melanoma.

Conclusiones: el incremento en los esfuerzos de prevención antes del inicio de conductas de bronceado y el reconocimiento clínico de factores asociados con un fenotipo de susceptibilidad névica puede disminuir el riesgo de melanoma en la población adolescente.

Alessandra Irais Miranda-Aguirre

Aiempanakit K, Geater A, Limtong P, et al. The use of topical minoxidil to accelerate nail growth: a pilot study (Administración tópica de minoxidil para acelerar el crecimiento ungueal: estudio piloto). Int J Dermatol 2017;56(7):788-791.

Antecedentes: el crecimiento ungueal suele ser de 3.47 mm/mes en las uñas de las manos y de 1.62 mm/mes en las de los pies. Algunas afecciones pueden modificar el tiempo de crecimiento, por ejemplo: onicomiosis, síndrome de las uñas amarillas o liquen plano, en las que se ve disminuido; en cambio, el aumento en el suministro de flujo sanguíneo aceleraría el crecimiento. El minoxidil tópico se aprobó en 1988

para el tratamiento de alopecia androgenética, aún con un mecanismo desconocido, varios estudios han demostrado que hay incremento del flujo sanguíneo cutáneo por una expresión del factor de crecimiento endotelial vascular.

Objetivo: evaluar la administración tópica de minoxidil como estimulante para el crecimiento de las uñas.

Material y método: estudio prospectivo experimental, piloto, a base de minoxidil solución tópica, aplicado a las uñas de participantes sanos. Se efectuó de marzo a noviembre de 2015 en la Clínica de Dermatología de Tailandia; se incluyeron 32 participantes (16 hombre y 16 mujeres), con edad media de 31 años (límites: 21-37 años), se incluyeron pacientes sanos y se excluyeron pacientes con afección ungueal, mujeres embarazadas o que estaban lactando. Se aplicó minoxidil tópico a 5% cada 12 horas en el pliegue proximal de las uñas, frotando hasta su absorción, con dosis aproximada de 5 mg/aplicación. El primer grupo aplicó minoxidil en el índice derecho y en el anular izquierdo y el segundo grupo en el índice izquierdo y en el anular derecho; la longitud de las uñas se midió cada semana el primer mes y luego cada dos semanas en el segundo mes por un solo investigador ciego, que midió los dedos índice, medio y anular y se dio seguimiento fotográfico (no se evaluó el pulgar ni el meñique porque tienen un crecimiento más lento que el resto). Se compararon las tasas de crecimiento de las uñas tratadas y no tratadas a las semanas 4 y 8. Además del crecimiento de las uñas, se evaluaron los cambios en la presión arterial y reacciones adversas cutáneas, incluidas reacciones alérgicas, dermatitis de contacto irritativa, cambio en el color de las uñas o hipertrichosis en cada visita.

Resultados: al inicio se incluyeron 32 participantes; sin embargo, se eliminaron tres por un mal marcaje en las uñas; 84% de los participantes eran dominantes de la mano derecha, se hicieron ajustes estadísticos que demostraron una longi-

tud media de las uñas tratadas mayor a las no tratadas, con significación estadística < 0.001 ; con resultados visibles desde la primer semana. Durante el primer mes, el crecimiento medio de las uñas tratadas fue de 4.27 mm/mes (IC95%: 4.08-4.47), en comparación con 3.91 mm/mes (IC95% 3.72-4.05) en las uñas no tratadas ($p = 0.003$); sin embargo, no hubo diferencias en la tasa de crecimiento de las uñas en el segundo mes. En cuanto a los efectos adversos, los participantes no mostraron cambios en la presión arterial sistólica o pulso en las semanas 4 y 8 y tampoco hubo efectos secundarios cutáneos.

Limitaciones: fue un estudio piloto, no hubo control con placebo y la formulación y dosificación del minoxidil pudo haber afectado el resultado porque es imposible cuantificar exactamente la dosis aplicada.

Conclusión: el minoxidil tópico se asocia con aumento en el crecimiento de las uñas, estadísticamente significativo en un periodo de ocho semanas, con tasa de crecimiento más rápido en el primer mes. Habrá que realizar un estudio con mayor número de participantes, que incluya pacientes enfermos, con un método para evaluar el flujo sanguíneo vascular (termografía infrarroja o flujometría Doppler), así como probar nuevas formulaciones, como laca o ungüento, y comparar diferentes dosis de minoxidil con placebo.

Gloria Palafox-Vigil

Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial (Tratamiento a largo plazo con dupilumab y corticoesteroides tópicos en dermatitis atópica moderada a severa: estudio fase III a un año, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo). Lancet 2017;389:2287-303.

Antecedentes: la dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria de la piel, crónica y recidivante, que se caracteriza por el ciclo prurito-rascado, afecta a 2-10% de los adultos y, como enfermedad crónica, requiere un tratamiento a largo plazo; no se ha demostrado la eficacia/seguridad de los corticoesteroides tópicos ni de los inmunosupresores sistémicos, como ciclosporina, metotrexato, azatioprina e incluso fototerapia a largo plazo; por lo que existe gran necesidad insatisfecha de tratamientos efectivos a largo plazo. El dupilumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que se fija a la cadena α de IL-4 y de IL-13, con lo que inhibe la respuesta inflamatoria Th2.

Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad a las semanas 16 y 52 de tratamiento continuo con dupilumab + corticoesteroides tópicos de mediana o baja potencia, inhibidores tópicos de la calcineurina vs placebo + corticoesteroides tópicos de mediana o baja potencia, inhibidores tópicos de la calcineurina (o los tres esquemas) en adultos con dermatitis atópica moderada a severa.

Material y método: estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado del 3 de octubre de 2014 al 31 de julio de 2015 en 160 hospitales, clínicas e instituciones académicas en Australia, Canadá, República Checa, Hungría, Italia, Japón, Países Bajos, Nueva Zelanda, Polonia, Rumania, Corea del Sur, España, Reino Unido y Estados Unidos. Los criterios de inclusión fueron edad ≥ 18 años, dermatitis atópica de tres o más años de diagnóstico, respuesta inadecuada en los últimos seis meses, IGA o evaluación global del investigador ≥ 3 , EASI o índice de área y gravedad del eccema ≥ 16 y se distribuyeron al azar para recibir dupilumab 300 mg semanal, dupilumab 300 mg quincenal o placebo; además de emolientes al menos dos veces al día más corticoesteroides tópicos, inhibidores tópicos de la calcineurina o ambos. Fue posible aplicar tratamiento de rescate (medicamentos tópicos, tratamiento sistémico

o fototerapia) a partir de la segunda semana de iniciado el estudio. En el día 1 se aplicaron 600 mg de dosis de carga de dupilumab o placebo y en el transcurso de las 52 semanas se aplicaron corticoesteroides tópicos o inhibidores tópicos de la calcineurina, según las necesidades de cada paciente; al finalizar las 52 semanas se dio seguimiento a las 12 semanas. Se realizó una evaluación basal, una vez a la semana durante las primeras 4 semanas y después cada 4 semanas hasta la semana 64; además de la valoración IGA (evaluación global del investigador) y EASI (índice de área y gravedad del eccema) se evaluaron mejoría en el NRS (escala numérica de puntuación de prurito), SCORAD (puntuación global de signos individuales), GISS (eritema, infiltración, pápulas, excoriaciones o liquenificación), porcentaje de superficie corporal afectada según eccema, DLQI (índice de calidad de vida) y escala de depresión y ansiedad, que incluía alteraciones del sueño.

Resultados: se incluyeron 740 pacientes. Las poblaciones incluidas en los tres grupos (placebo, dupilumab 300 mg semanales y dupilumab 300 mg quincenales) tenían características demográficas similares, la edad varió de 25 a 45 años, se encontró un ligero predominio del sexo masculino y el antecedente de trastornos alérgicos fue común; de los 315 pacientes asignados a placebo, sólo 67% completó las 52 semanas, 85% de los pacientes con dupilumab semanal y 86% de los pacientes con dupilumab quincenal; a la 16 semanas el IGA mejoró 39% en los dos grupos de dupilumab y sólo 16% en el grupo placebo. El NRS mejoró 59% con dupilumab quincenal y 51% con dupilumab semanal, sólo 20% en los pacientes que recibieron placebo. A la semana 52 se mantuvo la mejoría en el IGA en 40 y 39% de los pacientes que recibieron dupilumab semanal y quincenal, respectivamente y en el grupo placebo disminuyó a 13%. El NRS mejoró 39% con dupilumab semanal, 51% con dupilumab quincenal y sólo 13% con placebo, el EASI 75 comenzó a mejorar desde la segunda

semana y para la semana 16 había una respuesta de 69, 64 y 23% en los grupos de dupilumab quincenal, dupilumab semanal y placebo, respectivamente. A la semana 52, la mejoría fue de 65% en el grupo de dupilumab quincenal, de 64% en el de dupilumab semanal y de 22% en el grupo placebo. Resultó destacable que el porcentaje de recaídas a la semana 52 fue de 41% en el grupo placebo y sólo de 14 y 13% en los grupos de dupilumab quincenal y semanal, respectivamente.

Limitaciones: la cantidad de medicación tópica aplicada sólo es aproximada y no es posible medirla con precisión en los 160 centros en los que se realizó el estudio; el estudio fue patrocinado por Sanofi, el costo del medicamento en el mercado es elevado.

Conclusión: el dupilumab plantea una opción terapéutica con buenos resultados en pacientes con dermatitis atópica moderada a severa que no es posible controlar con medicamentos tópicos o que llevan un largo tiempo sin controlarse con inmunomoduladores.

Gloria Palafox Vigil

Arakaki R, Fox Lindy. Updates in the approach to the patient with purpura (*Actualidades en el tratamiento de los pacientes con púrpura*). *Curr Derm Rep* 2017;6:55-62. DOI 10.1007/s13671-017-0184-7

Introducción: el tratamiento del paciente con púrpura puede dirigirse según los hallazgos morfológicos cutáneos, podemos entender la fisiopatología de las lesiones y realizar el diagnóstico diferencial adecuado. La clasificación morfológica primaria puede dividirse en cuatro tipos: petequias, púrpura macular, púrpura palpable y púrpura retiforme o reticular. Según el padecimiento subyacente, puede coexistir más de una morfología en el mismo paciente y existen algunas limitantes para dirigir el abordaje diagnóstico por este método, principalmente en

los pacientes inmunodeprimidos y en algunas infecciones específicas.

Petequias: pequeñas lesiones maculares (menores de 4 mm) que no desaparecen a la digitopresión. La causa de las mismas se clasifica en relacionadas o no con la actividad y recuento plaquetario. Si encontramos estas lesiones asociadas con trombocitopenia, debemos considerar malignidad, procesos autoinmunitarios, reacciones adversas a fármacos o hepatopatía. Si el recuento plaquetario es normal y sospechamos disfunción plaquetaria, debemos considerar que su causa es enfermedad renal, consumo de fármacos, estados de hipocoagulabilidad o enfermedades hereditarias. Si no hay relación con las plaquetas, deben considerarse alteraciones estructurales (escorbuto, daño actínico, amiloidosis, síndrome de Ehlers-Danlos o corticoestropo). Otra posibilidad es que se trate de un proceso inmunológicamente mediado, como vasculitis leucocitoclástica o procesos infecciosos, sobre todo virales o por bacterias intracelulares. Como apoyo al diagnóstico diferencial debemos incluir: biometría hemática con recuento plaquetario, frotis de sangre periférica, evaluación de la función renal, pruebas de funcionamiento hepático, estudios de coagulación y de funcionalidad plaquetaria. Si se considera realizar biopsia de piel, deberá realizarse de una lesión aislada, única, y siempre considerar la evaluación por el hematólogo.

Púrpura macular: manchas purpúricas mayores que las petequias (> 5 mm) en muchos casos se observa sobreposición con petequias; generalmente son multifactoriales y se observan en el contexto de un paciente con cuadro febril. La principal causa suelen ser las infecciones; sin embargo, también pueden observarse en traumatismos, estados proinflamatorios, émbolos sépticos, fragilidad capilar, vasculitis leucocitoclástica y coagulopatías. Los principales estudios a realizar en estos pacientes deben incluir hemocultivos, estudios de coagulación y reactantes de fase aguda. La biopsia de piel deberá realizarse

en todos los pacientes con esta morfología, es más óptimo tomar del centro de la lesión para biopsia y cultivos.

Púrpura palpable: pápulas circulares que no desaparecen a la digitopresión, generalmente asociadas con eritema. Por lo general, la causa subyacente es una vasculitis de pequeños vasos asociada con leucocitoclasia. Ésta puede ser mediada por inmunocomplejos o paucimunitaria. Cuando se debe a inmunocomplejos las principales causas son: idiopática (45-55%), infecciones (15-20%), trastornos inflamatorios (15-20%), fármacos (10-15%) o malignidad (< 5%). La vasculitis paucimunitaria suele ser ANCA-positiva: vasculitides, poliangeítis microscópica, granulomatosis con poliangeítis y granulomatosis con poliangeítis hipereosinofílica. Otras causas menos frecuentes son: vasculitis por levamisol, leucemia cutis y formas raras del síndrome de Sweet. La biopsia de piel generalmente está indicada, confirma la vasculitis leucocitoclástica, pero no establece el diagnóstico definitivo. Lo ideal es tomarla a las 48 horas de aparición porque es el momento pico de depósito de inmunocomplejos cuando se relaciona con éstos. Los estudios complementarios a solicitar son: inmunofluorescencia (confirma el depósito de IgA), biometría hemática, examen general de orina y química sanguínea (puede coexistir con disfunción renal), ANAs, ANCAs, factor reumatoide (que en caso de ser positivo orienta hacia crioglobulinemia), electroforesis de proteínas, examen toxicológico, serologías (VHB, VHC), hemocultivos, antiestreptolisinas, crioglobulinas y ecocardiograma en caso de fiebre de origen desconocido. El depósito de IgA tiene sensibilidad y especificidad de 83% para el diagnóstico de vasculitis por IgA, pero incluso en 49% de los casos en los que se encuentra ese depósito no existe relación con esta enfermedad. En los raros casos en los que la causa es malignidad, 61% se asocia con tumores sólidos (principalmente carcinoma pulmonar de células no pequeñas y de próstata) y en cuanto

a las enfermedades hematológicas, la causa más frecuente es mieloma múltiple. Cuando la púrpura palpable coexiste con otro tipo de lesiones cutáneas (úlceras, nódulos, púrpura retiforme) orienta hacia un proceso que afecta vasos de diverso calibre, procesos sépticos, crioglobulinemia, enfermedades del tejido conectivo o administración de levamisol.

Púrpura retiforme o reticulada: púrpura con patrón ramificado o en red, alteraciones del flujo sanguíneo de la dermis y el tejido celular subcutáneo y afección de vasos de diversos calibres. Aquí el principal dato a considerar para la orientación diagnóstica es la existencia o ausencia de eritema asociado (proceso infeccioso-inflamatorio u oclusivo, respectivamente). Si las lesiones son acrales, debemos pensar en procesos embólicos y si hay fiebre asociada, en procesos infecciosos (coagulación intravascular diseminada). Si se decide realizar toma de biopsia, deberán enviarse tres a cuatro muestras e incluir la periferia y el centro de la lesión. Además, deben hacerse estudios de imagen que permitan evaluar la luz de los vasos, el abordaje se complementará con biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, estudios de toxicología, ANA, ANCA, factor reumatoide, crioglobulinas, estudios de coagulación, lípidos y hormonas tiroideas y paratiroideas.

Juan Antonio Zavala-Manzanares

Huang YC, Chen YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis (*Tratamiento con isotretinoína contra el acné y riesgo de depresión: revisión sistemática y metanálisis*). JAAD 2017;76(6):1068-1076.

Antecedentes: el acné es una enfermedad frecuente que afecta a gran parte de los adolescentes. La isotretinoína es en la actualidad el tratamiento más efectivo, sobre todo contra

el acné resistente. La posibilidad de síntomas depresivos inducidos por la isotretinoína se reportó por primera vez en 1983; sin embargo, en 1998 la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos declaró con ese fármaco los riesgos de depresión, psicosis, ideación suicida y suicidio. Dos grandes estudios metodológicamente cuestionables, efectuados en 2000 y 2003, no encontraron relación entre la administración de isotretinoína y depresión. Se trata de una molécula muy lipofílica, por lo que atraviesa la barrera hematoencefálica y en ratones se han demostrado alteraciones en la vía dopaminérgica y serotoninérgica y alteraciones en la actividad hipocampal y órbito-frontal.

Material y método: se realizó búsqueda de datos en PubMed, EMBASE, Cochrane y MEDLINE con las palabras clave: depresión, isotretinoína acutano, 13-cis-ácido retinoico. No se encontraron estudios con distribución al azar, por lo que se incluyeron estudios a gran escala. Se excluyeron reportes de caso, artículos de revisión y correspondencia.

Objetivos: el objetivo primario fue determinar la prevalencia de depresión en los pacientes con acné tratados con isotretinoína y evaluar los cambios en las escalas de depresión tras la administración de isotretinoína.

Material y método: los datos se extrajeron de manera independiente por ambas autoras y, en caso de desacuerdos, se llegó a un consenso entre ambas. El estudio se dividió en dos grupos: isotretinoína vs otros tratamientos y la depresión (definida en el estudio original). En los estudios controlados se agruparon los pacientes para determinar cambios en las escalas de depresión y, si más de un estudio utilizaba la misma escala, se consideró un solo grupo. Se dividió también en tres grupos según el tiempo de seguimiento: 1-2 meses, 3-4 meses y más de 4 meses. Se hicieron metanálisis separados por cada subgrupo, para las variables continuas se usaron medias ponderadas y en los análisis dicotómicos se

utilizó razón de momios. Para verificar la homogeneidad de los datos se utilizó χ^2 , el modelo de efecto fijo en casos en que los datos no fueron homogéneos (cuando mostraron variabilidad mayor de 60%) y se hizo un subanálisis de modelo aleatorizado o *random*, un metanálisis de regresión para evaluar la dosis acumulada de isotretinoína y todo se analizó con el programa estadístico Comprehensive Meta-Analysis versión 3 (Biostat, Inc., Englewood, NJ).

Análisis de los datos: de más de 762 estudios, se eligieron para el análisis únicamente 31 estudios que cumplieron las características de inclusión; 2932 pacientes iniciaron el estudio, de los que 2611 completaron el seguimiento. La dosis de isotretinoína fue de 0.5-1 mg/kg/día en prácticamente todos los casos, a excepción de dos estudios con dosis de 0.1-0.22 y 2 mg/kg/día. Las escalas de depresión más utilizadas fueron *Beck Depression Inventory Hospital* y *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS-D). Cuatro estudios utilizaron escalas de depresión no validadas y la dosis acumulada de isotretinoína varió de 15 a 150 mg/kg.

Resultados: tres de los estudios encontraron relación entre la administración de isotretinoína y depresión, uno de los cuales no mostró significación estadística. El resto de los estudios no encontraron relación entre la administración de isotretinoína y la aparición de depresión; 11 de 25 estudios que reportaron el dato encontraron alivio de los síntomas depresivos asociados con la administración de isotretinoína; sin embargo, los síntomas depresivos se encontraban antes del inicio del tratamiento, relacionados con el acné; sin embargo, no se encontró significación estadística. El alivio de los síntomas depresivos también se observó en los pacientes con tratamientos diferentes a la isotretinoína, por lo que ese alivio se asoció con el alivio del acné. Tal alivio se mantuvo por lo menos a los cuatro meses de seguimiento y fue menos significativo en hombres, quienes reportaban mejor calidad de vida basal.

Discusión: la asociación entre la depresión y la administración de isotretinoína continúa siendo controvertida, en este estudio no se encontró tal relación. En los pacientes en los que no hubo alivio de los síntomas depresivos se asoció con escasa respuesta al tratamiento (isotretinoína u otros). Las limitantes del estudio fueron que no se incluyeron ensayos clínicos con distribución al azar y que existe una amplia variabilidad interestudios.

Conclusiones: no se encuentra relación entre la administración de isotretinoína y la aparición de depresión. Los cuadros de alivio de los síntomas depresivos fueron reflejo del alivio del acné más que del tratamiento administrado.

Juan Antonio Zavala-Manzanares

Narang T, Daroach M, Kumaran M. Efficacy and safety of topical calcipotriol in management of alopecia areata: A pilot study. (Eficacia y seguridad de calcipotriol tópico en el tratamiento de alopecia areata: estudio piloto). Dermatol Ther 2017;30(3):e12464.

Antecedentes: la alopecia areata es una enfermedad inflamatoria autoinmunitaria del folículo piloso caracterizada por placas alopécicas no cicatriciales únicas o múltiples; su curso es impredecible; sin embargo, se calcula que más de 50% de los pacientes tendrá repoblación de la zona en el curso de un año sin necesidad de tratamiento alguno; asimismo, hasta 85% tendrá más de un episodio de recaída a lo largo de su vida y 25% padecerá formas severas de la enfermedad. Entre los factores etiopatogénicos se han mencionado fallas en los mecanismos de inmunorregulación, como la presentación inapropiada de antígenos, disminución de la expresión y función de receptores foliculares de 1,25-dihidroxivitamina D3 y deficiencia sérica de la misma. Los tratamientos disponibles inducen repoblación capilar, pero no cambian el

curso de la enfermedad. Los esteroides tópicos e intralesionales se prescriben comúnmente en el tratamiento de esta enfermedad; sin embargo, su utilidad sigue siendo controvertida. La evidencia de la utilidad de los análogos de vitamina D, como el calcipotriol, en alopecia areata es débil hasta el momento.

Objetivo: evaluar la eficacia del calcipotriol en loción a 0.005% en pacientes con alopecia areata y correlacionarlo con las concentraciones séricas de vitamina D.

Material y método: estudio prospectivo en el que se incluyeron 22 pacientes adultos con alopecia areata (una placa que involucrara < 40% del área total de piel cabelluda), que fueron tratados con la aplicación de calcipotriol (loción 0.005% sobre las placas dos veces al día durante 12 semanas). Los parámetros clínicos en cuanto a severidad de la enfermedad se evaluaron mediante el índice SALT (*Severity of Alopecia Tool*) al inicio y de manera quincenal hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento o hasta la repoblación total del cabello en caso de que esto ocurriera antes. Las concentraciones de vitamina D se midieron únicamente al inicio del estudio. La respuesta al tratamiento se evaluó en términos de cambio en el índice SALT y se categorizó en < 25% (SALT₂₅), 25-50% (SALT₂₆₋₅₀) y > 50% (SALT₅₀). Se realizó seguimiento durante seis meses posteriores al término del tratamiento para evaluar recaídas.

Resultados: posterior a 12 semanas de tratamiento se observó respuesta en 59% de los pacientes (46.2% SALT₅₀, 23% SALT₂₅₋₅₀, 30.8% SALT₂₅). El comienzo en la repoblación de cabello se vio a las 4.21 ± 2.13 semanas, se notó que los pacientes con placas únicas respondieron mejor que los que padecían placas múltiples; igualmente se observó que los pacientes detectados al inicio del estudio con deficiencia (concentraciones séricas < 20 ng/dL) de vitamina D (91%) tuvieron una respuesta más rápida al tratamiento de manera estadísticamente significativa. Se observaron

efectos adversos en 32% de los pacientes, el más común fue la irritación en el sitio de aplicación (23%). Durante los seis meses de seguimiento posterior al término del tratamiento se observó una tasa de recaída de 18%. No se encontró correlación entre la respuesta al tratamiento y el sexo, edad, sitio de alopecia areata, ni tiempo de evolución de la enfermedad.

Conclusiones: el calcipotriol tópico puede prescribirse como alternativa efectiva y segura en el tratamiento de la alopecia areata, resulta más efectivo en pacientes con placas únicas y en los que padecen deficiencia de vitamina D.

Laura Guadalupe Medina-Andrade

Daum R, Miller L, Immergluck L, Fritz S, Creech C, Young D et al. A Placebo-controlled trial of antibiotics for smaller skin abscesses (Estudio controlado con placebo de antibióticos en abscesos pequeños de piel). *N Engl J Med* 2017;376(26):2545-2555.

Antecedentes: los abscesos de piel no complicados son frecuentes; sin embargo, el tratamiento apropiado de esta afección es poco claro en la era de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (MRSA).

Material y método: se realizó un estudio multicéntrico, prospectivo, doble ciego, en el que participaron adultos y niños de manera ambulatoria. Los pacientes se estratificaron de acuerdo con la existencia de un absceso drenable quirúrgicamente, el tamaño y número de abscesos y la existencia de celulitis no purulenta. Se incluyeron pacientes con abscesos menores a 5 cm. Después de la incisión y drenaje del absceso, los pacientes se asignaron de manera aleatoria para recibir clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) o placebo durante 10 días.

Resultados: se incluyeron 786 participantes: 505 (64%) eran adultos y 281 (36%), niños. Un total de 448 (57%) de los participantes eran varones.

Se aisló *S. aureus* de 527 participantes (67%) y MRSA de 388 (49%). La tasa de curación en los participantes en el grupo de clindamicina fue similar a la del grupo TMP-SMX (221 de 266 participantes [83%] y 215 de 263 participantes [82%], respectivamente, $p = 0.73$), y la tasa de curación en cada grupo fue mayor que en el grupo placebo (177 de 257 participantes [69%], $p < 0.001$ para ambas comparaciones). Este efecto benéfico se limitó a los participantes con infección por *S. aureus*. Entre los participantes que se curaron inicialmente, las reinfecciones a un mes de seguimiento fueron menos frecuentes en el grupo de clindamicina (15 de 221, 7%) que en el grupo TMP-SMX (29 de 215 [13.5%], $p = 0.03$) o el grupo placebo (22 de 177 [12%], $p = 0.06$).

Conclusiones: en comparación con la incisión y el drenaje solos, clindamicina o TMP-SMX junto con la incisión y el drenaje mejoran los resultados a corto plazo en los pacientes que tienen un absceso simple de piel. Este beneficio debe valorarse frente al conocido perfil de efectos secundarios de estos antimicrobianos.

Marco Antonio Bolaños-Aguilar

DOMINO, doxycycline 40mg vs minocycline 100mg in the treatment of rosacea: a randomised, single-blinded, non-inferiority trial, comparing efficacy and safety (DOMINO, doxiciclina 40 mg contra minociclina 100 mg en el tratamiento de la rosácea: ensayo aleatorizado, simple ciego, de no inferioridad, que compara la eficacia y la seguridad). Van der Linden MMD, Van Ratingen AR, van Rappard DC, Nieuwenburg SA, Spuls PI. *Br J Dermatol* 2017 Jun; 176(6):1465-1474. DOI: 10.1111/bjd.15155.

Introducción y justificación: la rosácea es una enfermedad inflamatoria que afecta principalmente la cara. La prevalencia reportada varía entre 1 y 20%. La fisiopatología de la rosácea es compleja y participan varios factores, como

el calor, ejercicio, luz solar, alcohol, comida picante y ciertos microorganismos que pueden desencadenar una respuesta inmunitaria innata y adaptativa aumentada, así como desregulación neurovascular. En este proceso patológico, también pueden estar implicados receptores de tipo Toll en los queratinocitos, cambios vasculares, daño ocasionado por especies reactivas de oxígeno, disfunción de la barrera de la permeabilidad del estrato córneo, radiación ultravioleta y ciertos microbios. La rosácea papulopustular se caracteriza por cambios inflamatorios, enrojecimiento, pápulas y pústulas, que pueden responder a los antibióticos orales. El efecto antiinflamatorio de doxiciclina y minociclina se atribuye a diferentes acciones, incluyendo la inhibición de las metaloproteinasas de la matriz, inhibición de los productos bacterianos que estimulan la inflamación, inhibición de la fosfolipasa A2, inhibición de la formación de granulomas, supresión de la migración de neutrófilos y la quimiotaxis. Además, las tetraciclinas pueden disminuir el daño de ROS por múltiples mecanismos y la minociclina parece ser el eliminador de ROS más efectivo. Sin embargo, sólo la doxiciclina muestra pruebas de eficacia y seguridad de moderada a alta. No hay estudios comparativos de la minociclina y otros antibióticos orales que proporcionen evidencia de alto nivel.

Objetivo: comparar la eficacia y la seguridad de la doxiciclina a dosis de 40 mg vía oral una vez al día, contra minociclina a dosis de 100 mg vía oral una vez al día, en la rosácea papulopustular en un tratamiento de 16 semanas, con seguimiento de 12 semanas.

Material y métodos: ensayo clínico de no inferioridad, aleatorizado, ciego simple, en el que se eligieron pacientes de más de 18 años que acudieron al departamento de Dermatología del Centro Médico Académico de la Universidad de Ámsterdam, de abril de 2011 a marzo de 2015. Los pacientes se asignaron al azar a doxiciclina oral 40 mg o minociclina 100 mg durante un

periodo de 16 semanas con 12 semanas de seguimiento. Se midieron: cambio en el recuento de lesiones y cambio en la calidad de vida relacionada con la salud del paciente (HRQoL): puntuaciones de RosaQoL; asimismo, se evaluó: éxito de la Evaluación Global del Paciente (PaGA: mejoría "excelente" o "buena"), éxito de la Evaluación Global del Investigador (IGA), éxito de la Evaluación del Eritema del Clínico (CEA), la tasa de recaída en el seguimiento y el perfil de seguridad de los fármacos de tratamiento. Se realizaron análisis de intención de tratar (ITT) y por protocolo (PPA).

Resultados: se asignaron al azar 80 pacientes (40 a minociclina y 40 a doxiciclina), 71 pacientes fueron tratados durante 16 semanas y 68 pacientes completaron el estudio. Los dos grupos de tratamiento fueron comparables al inicio del estudio con respecto a las características demográficas. La mediana de edad fue de 46 años y 59 (74%) sujetos eran mujeres. Los dos grupos de tratamiento también fueron comparables al inicio del estudio respecto a las características clínicas, excepto para IGA. La diferencia en IGA al inicio fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$), con pacientes moderados y severos en el grupo de doxiciclina. El recuento medio de lesiones al inicio del tratamiento fue de 25. En la semana 16, el cambio medio en el recuento de lesiones fue comparable en ambos grupos: doxiciclina con 13 contra minociclina con 14 (diferencia de no inferioridad, IC90%: -2 a 8). Las puntuaciones de RosaQoL disminuyeron con doxiciclina y con minociclina: 0.62 y 0.86, respectivamente (diferencia de no inferioridad 0.15; IC90%: -0.09 a 0.42). Los resultados secundarios fueron comparables excepto para el éxito de IGA, que se evaluó significativamente más a menudo en el grupo de minociclina que en el grupo de doxiciclina (60 y 17.5%, respectivamente, $p < 0.001$). A la semana 28, los resultados fueron comparables, excepto para las puntuaciones de RosaQoL y PaGA, que fueron significativamente diferentes a favor de la minociclina ($p = 0.005$

y $p = 0.043$, respectivamente), y en el grupo de minociclina se registraron menos recaídas que en el grupo de doxiciclina (6.7 y 48%, $p < 0.001$). En este estudio no se notificaron reacciones adversas graves.

Conclusiones: minociclina 100 mg no es inferior a doxiciclina 40 mg en la eficacia durante un periodo de tratamiento de 16 semanas. Además, en el seguimiento, las puntuaciones de RosaQoL y PaGA mejoraron con diferencia estadísticamente significativa en el grupo de minociclina comparado con el grupo de doxiciclina, asimismo, minociclina 100 mg da una remisión más larga que doxiciclina 40 mg. En este estudio no hubo diferencias significativas en la seguridad entre estos tratamientos; sin embargo, con base en la bibliografía, la minociclina tiene relación riesgo/beneficio menor que la doxiciclina. La minociclina 100 mg puede ser un buen tratamiento alternativo para los pacientes que, por cualquier razón, no pueden o no quieren tomar doxiciclina 40 mg.

Stephanie Anely Rodríguez-Fabián

Raff AB, Weng QY, Cohen JM, et al. A predictive model for diagnosis of lower extremity cellulitis: A cross-sectional study (Modelo predictivo para el diagnóstico de celulitis de extremidades inferiores). J Am Acad Dermatol 2017;76:618-625.

Antecedentes: la celulitis, una infección de piel y tejidos blandos, representa una de las mayores causas de internamiento, hasta 10% de las hospitalizaciones son causadas por esta enfermedad, con incidencia 10 veces mayor que la neumonía. Sin embargo, a pesar de ser una enfermedad frecuente, en ocasiones su diagnóstico representa un reto para el clínico, debido a que se localiza en miembros inferiores en 80% de los casos, puede dar pauta a error diagnóstico hasta en 30%, debido a su similitud clínica con diversas enfermedades.

Objetivo: crear un modelo diagnóstico para discernir entre celulitis y enfermedades similares (pseudocelulitis).

Material y métodos: estudio retrospectivo, retrolectivo, longitudinal y observacional, realizado en un sólo centro en Estados Unidos, de junio de 2010 a diciembre de 2012; por medio de una base de datos que contenía el registro de los cuadros de celulitis en los miembros inferiores, se incluyeron todos los casos de pacientes mayores de 18 años que egresaron del servicio de urgencias con este diagnóstico; los pacientes que recibieron un diagnóstico diferencial distinto durante el internamiento, al egreso o seguimiento se denominaron como pseudocelulitis. Se excluyeron los cuadros localizados en regiones anatómicas diferentes, con administración de antibióticos 48 h antes de ser valorados inicialmente, antecedente de cirugía en los últimos 30 días, traumatismo, osteomielitis, pie diabético o quemadura. Las variables consideradas al ingreso fueron: signos vitales, apariencia de la dermatosis, leucocitosis, estado general del paciente, cultivos y dolor.

Resultados: de 840 pacientes considerados inicialmente se incluyeron 259 y se excluyeron 581 por no cumplir los criterios de selección, de todas las variables incluidas en el estudio las que tuvieron significación estadística para el diagnóstico de celulitis fueron: edad mayor a 70 años (OR 2.71, IC 1.39-5.2), afección unilateral (OR 8.65; IC 3.88-19.2), frecuencia cardíaca > 90 lpm (OR 1.94, IC 1.02-3.67) y cuenta de leucocitos > 10 mil (OR 2.43, IC 1.31-4.52) y, por consiguiente, se obtuvo un modelo predictivo-diagnóstico denominado ALT-70, con puntaje que va del 0 al 7, que asigna tres puntos para asimetría, un punto para leucocitosis, un punto para taquicardia y dos puntos para edad > 70 años. El puntaje de 0-2 indica: volver a evaluar el diagnóstico; 3-4 puntos: indeterminado con necesidad de realizar más estudios; > 5 puntos:

celulitis. Un puntaje ≤ 3 tiene probabilidad de 83% de no ser celulitis y un puntaje ≥ 4 tiene 82% de probabilidad diagnóstica de celulitis.

Conclusiones: este modelo predictivo para diagnóstico de celulitis, si bien es práctico, tiene el enorme inconveniente de que sólo puede aplicarse a pacientes mayores de 18 años con dermatosis localizada a uno de los miembros inferiores; por el diseño y las variables que se consideraron para su formulación, este modelo no es válido en pacientes menores a esta edad o

con localización de la dermatosis diferente a la extremidad inferior. Otra de las limitaciones de este estudio es su carácter retrospectivo, realizado en un sólo centro y efectuado únicamente en el área de urgencias; por lo que para poder mejorar la validez de este estudio inicialmente sería necesaria su aplicación de manera prospectiva, y, posteriormente, evaluar su aplicación en otros sitios anatómicos y en grupos etarios más jóvenes.

Uriel Villela-Segura