

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

**Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Cohen A. Association between pemphigus and neurologic diseases (Asociación entre pénfigo y enfermedades neurológicas). JAMA Dermatol 2018;1;154(3):281-285. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.5799.**

**Antecedentes:** el pénfigo es una enfermedad ampollosa intraepitelial mediada por anticuerpos IgG que se unen a las glucoproteínas responsables de la adhesión intercelular de los queratinocitos epidérmicos llamadas desmogleína (dsg) 3 (pénfigo vulgar) y dsg 1 (pénfigo foliáceo); esto ocasiona la pérdida de la adhesión celular y la formación de ampollas, proceso denominado acantólisis. En estudios recientes se ha observado una asociación significativa entre pénfigo y enfermedades neurológicas, como enfermedad de Parkinson y epilepsia; de igual forma, se ha sugerido su asociación con esclerosis múltiple y demencia en varios reportes de casos.

**Objetivo:** estimar la relación entre pénfigo y cuatro afecciones neurológicas (demencia, epilepsia, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple) utilizando una de las cohortes más grandes de pacientes con pénfigo.

**Material y métodos:** estudio retrospectivo, retrolectivo, transversal, observacional; por medio de la base de datos más grande de Israel –Clalit Health Services (CHS) database–, que ha demostrado proveer datos actualizados y confiables gracias al estricto control de los reportes médicos y su constante actualización. El estudio comprendió del 1 de enero de 2004 al

31 de diciembre de 2014, con un total de 1985 pacientes con diagnóstico reciente de pénfigo y 9874 pacientes como controles; se valoró la edad, el sexo, la raza, el estado socioeconómico y el diagnóstico de enfermedades crónicas; de cada participante del estudio se calculó la escala de Charlson. Se seleccionaron cinco pacientes control para cada caso, comparándose con edad con el año exacto de nacimiento.

**Resultados:** de los 1985 pacientes con pénfigo, 40% eran hombres; la media de edad fue de 72.1 años, con 90% de judíos y alrededor de 10% de árabes. Se tomó en cuenta el índice de masa corporal en promedio de 27.7 en el grupo de casos y de 27.9 en el grupo control. El 25.7 y 27.9% de los pacientes eran fumadores en el grupo de casos y en el control, respectivamente; se ajustaron los resultados a la presencia o ausencia de comorbilidades sin encontrar ningún cambio. Este estudio demostró que los pacientes con pénfigo tienen el doble de riesgo de demencia (OR 1.97; IC95% 1.77-2.2), epilepsia (OR 1.78; IC95% 1.36-2.33), enfermedad de Parkinson (OR 2.09; IC95% 1.74-2.51). No hubo asociación entre pénfigo y esclerosis múltiple (OR 1.65; IC95% 0.34-8.22; p 0.53).

**Conclusiones:** el estudio mostró como limitante no contar con el subtipo inmunopatológico del pénfigo, características clínicas o severidad. No se comprobó la fecha del diagnóstico neurológico, por lo que no existe relación en cuanto a temporalidad, por lo que se necesitan estudios observacionales para establecer una causalidad; de igual forma, se requiere investigación expe-

rimental debido a que el mecanismo molecular es totalmente desconocido.

*Samantha Cruz-Meza*

**Kunte C, Letulé V, Gehl J, et al. Electrochemotherapy in the treatment of metastatic malignant melanoma: a prospective cohort study by InspECT (La electroquimioterapia en el tratamiento de melanoma maligno metastásico: estudio prospectivo de cohortes por InspECT). Br J Dermatol 2017;176:1475-1485. doi:10.1111/bjd.15340.**

**Antecedentes:** el melanoma representa aproximadamente 18% del total de casos de metástasis cutáneas. En esta etapa avanzada de la enfermedad, se requiere un tratamiento paliativo multimodal, centrado en aliviar los síntomas de los pacientes. La electroquimioterapia es un tratamiento local efectivo contra metástasis cutáneas y subcutáneas, incluido el melanoma; tiene perfil de riesgo-beneficio favorable debido a su simplicidad, rentabilidad, seguridad y toxicidad limitada. El tratamiento implica la administración de fármacos quimioterapéuticos seguida de la administración de impulsos eléctricos al tumor, mismos que producen desestabilización de la membrana celular, con lo que aumenta transitoriamente la permeabilidad de la membrana celular tumoral, lo que permite la difusión de los agentes. Las acciones secundarias de electroquimioterapia incluyen la reducción del flujo sanguíneo tumoral y la interrupción vascular localizada que resulta en eficacia incrementada del fármaco.

**Objetivo:** investigar la efectividad de la electroquimioterapia en metástasis cutáneas de melanoma e identificar los factores que afectan beneficiosa o adversamente el resultado.

**Material y método:** pacientes mayores de 18 años de edad, ECOG  $\leq 2$  con esperanza de vida de al menos tres meses, que fueron tra-

tados en 13 instituciones de la red INSPECT (Bristol, Copenhague, Londres, Manchester, Middlesbrough, Múnich, Padova, Pavía, Prescott Merseyside, Roma, Turín, Varsovia, Wels). Todos los centros enviaron datos de forma prospectiva, los pacientes tratados tenían histológicamente melanoma con metástasis cutáneas medibles, o lesiones mucosas, adecuadas para la aplicación de pulsos eléctricos, la electroquimioterapia consistió en inyección intratumoral o intravenosa de bleomicina, seguida de la aplicación de pulsos eléctricos bajo anestesia local o general. Se suministraron 8 impulsos eléctricos de 100  $\mu$ s de duración, utilizando un electroporador de onda cuadrada; las metástasis tratadas se cubrieron con apósitos estándar cuando era necesario. La respuesta del tumor locorregional se evaluó de acuerdo con los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST versión 1.0), modificados para incluir solamente la respuesta de las metástasis cutáneas tratadas. La respuesta completa se definió como la desaparición de la lesión objetivo; respuesta parcial con disminución de al menos 30% en el diámetro de la lesión diana, la enfermedad progresiva se definió como el aumento de al menos 20% en el diámetro de la lesión objetivo y la enfermedad estable sin contracción suficiente para calificar como respuesta parcial o un aumento suficiente para calificar como enfermedad progresiva.

**Resultados:** se identificaron 151 pacientes con melanoma metastásico de la base de datos, 37 se excluyeron por muerte no directamente relacionada con el tratamiento de los 114 pacientes restantes, que tenían datos de seguimiento de 60 días o más; 80 de estos pacientes (73%) experimentaron una respuesta global (respuesta completa + respuesta parcial = OR). Se trataron 394 lesiones, de las que 306 (77%) revelaron OR y 229 respuesta completa (58%). En el análisis multivariante, los factores positivamente asociados con la respuesta global fueron cobertura de márgenes profundos, ausencia de metástasis

viscerales, existencia de linfedema, tratamiento de áreas no irradiadas. Los factores significativos asociados con respuesta completa a la electroquimioterapia fueron: cobertura de márgenes profundos, irradiación previa del área tratada y tamaño del tumor (< 3 cm). La supervivencia global de un año en esta cohorte de pacientes fue de 67% (IC95%: 57-77%), mientras que la supervivencia específica del melanoma fue de 74% (IC95%: 64-84%). No se informaron eventos adversos graves relacionados con la electroquimioterapia, y el tratamiento, en general, fue muy bien tolerado.

**Conclusión:** la electroquimioterapia es un tratamiento local altamente eficaz contra las metástasis del melanoma en la piel, sin efectos adversos graves. Ante ciertos factores clínicos, la electroquimioterapia puede considerarse para el control local del tumor como alternativa a los tratamientos locales establecidos o como complemento de los tratamientos sistémicos.

*Stephanie Anely Rodríguez-Fabian*

**Navarro V, Ramírez A, Ramón D. et al. Effect of oral administration of a mixture of probiotic strains on SCORAD index and use of topical steroids in young patients with moderate atopic dermatitis. A randomized clinical trial (Efecto de la administración oral de una mezcla de cepas probióticas en el índice SCORAD y administración de esteroides tópicos en pacientes jóvenes con dermatitis atópica moderada. Ensayo clínico con distribución al azar). JAMA Dermatol. Published online November 8, 2017. doi:10.1001/jamadermatol.2017.3647**

**Introducción:** La dermatitis tópica es una enfermedad inflamatoria recurrente crónica de la piel, caracterizada por prurito intenso, inflamación y alteración de la barrera cutánea. La prevalencia de dermatitis tópica es de aproximadamente 3 a 10% en adultos y hasta 20% en niños en todo

el mundo. Los primeros síntomas generalmente se manifiestan durante la infancia y aproximadamente 50% de los casos se diagnostican en el primer año de vida. La dermatitis atópica reduce significativamente la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Además, los pacientes con dermatitis tópica tienen mayor riesgo de otros trastornos atópicos, como asma, rinitis alérgica y sinusitis crónica. Como ocurre en otros trastornos atópicos, el predominio de las células TH2 en lugar de TH1 causa desequilibrio que también puede agravar la patogénesis de la dermatitis tópica, aumentar las concentraciones de IgE y activar las interleucinas. En términos clínicos, las manifestaciones cutáneas relacionadas incluyen eritema, edema, pápulas o ambos, exudado, excoriación y liquenificación, así como los síntomas resultantes (prurito y pérdida de sueño). Los corticoesteroides tópicos han sido la clave del tratamiento farmacológico contra la dermatitis tópica leve a moderada. Durante los últimos años, muchos autores han sugerido una relación entre la alteración en la función de la barrera intestinal y el origen de la dermatitis tópica, mediada por la activación inmunológica que conduce a la inflamación dominante de tipo 2. En este sentido, la microbiota intestinal puede jugar un papel inmunomodulador importante en el desarrollo de la tolerancia inmunitaria normal. El butirato y el propionato son ácidos grasos de cadena corta producidos microbianamente con un papel antiinflamatorio. Además, se ha demostrado que el butirato es un actor clave en el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal. Por tanto, las concentraciones reducidas en la microbiota de los productores de butirato y de propionato pueden resultar en un estado proinflamatorio en el intestino y en la pérdida de integridad de la barrera cutánea. Todos estos datos indican el papel potencial de los probióticos como reproductores de la recuperación de la microbiota y, en consecuencia, como posibles suplementos nutricionales en el tratamiento de la dermatitis tópica.

**Objetivo:** determinar la eficacia de una mezcla de probióticos para mejorar el índice SCORAD (puntuación de dermatitis atópica) y reducir el porcentaje de días con el tratamiento tópico con esteroides durante las exacerbaciones en pacientes con dermatitis tópica moderada.

**Métodos:** estudio con distribución al azar, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración, efectuado de marzo a junio de 2016 en el Hospital Ambulatorio Centro Dermatológico Estético de Alicante, Alicante, España. Los participantes fueron niños de 4 a 17 años de edad con dermatitis tópica moderada. Los grupos se estratificaron y asignaron de manera aleatoria según el sexo, la edad y la edad de inicio de la enfermedad. Los pacientes no eran elegibles si habían recibido fármacos inmunosupresores sistémicos en los últimos tres meses o antibióticos en las últimas dos semanas o si tenían diagnóstico concomitante de enfermedad intestinal o signos de infección bacteriana. *Intervenciones:* doce semanas con una cápsula diaria que contenía polvo liofilizado con 109 unidades formadoras de colonias totales de las cepas probióticas *Bifidobacterium lactis* CECT 8145, *B. longum* CECT 7347 y *Lactobacillus casei* CECT 9104 y maltodextrina como vehículo o placebo (cápsulas de maltodextrina sola). Se analizaron el índice SCORAD y los días y años de la administración de esteroides tópicos.

**Resultados:** 50 niños (26 [50%] mujeres, edad media [DE]: 9.2 [3.7] años) participaron. Después de 12 semanas de seguimiento, la reducción media en el índice SCORAD en el grupo probiótico fue 19.2 puntos mayor que en el grupo control (diferencia de medias: -19.2; IC95%: -15.0 a -23.4). En términos relativos, observamos un cambio de -83% (IC95%: -95 a -70%) en el grupo probiótico y -24% (IC95%: -36 a -11%) en el grupo placebo ( $p < 0.001$ ). Encontramos una reducción significativa en la administración de esteroides tópicos para tratar las erupciones en

el brazo probiótico (161 de 2084 pacientes-día [7.7%]) en comparación con el brazo control (220 de 2032 días-paciente [10.8%]; razón de momios, 0.63; IC95%: 0.51 a 0.78).

**Conclusiones:** la mezcla de probióticos es efectiva para reducir el índice SCORAD y la administración de esteroides tópicos en pacientes con dermatitis atópica moderada.

*Stephanie Anely Rodríguez-Fabian*

**Uribe P, Collgros H, Scolyer R, et al. *In vivo* reflectance confocal microscopy for the diagnosis of melanoma and melanotic macules of the lip (Microscopia confocal de reflectancia in vivo para el diagnóstico de melanoma y máculas melanóticas del labio). JAMA Dermatol. Doi: 10.1001 / jamadermatol.2017.0504**

**Introducción:** las lesiones pigmentadas en el labio son causa frecuente de consulta. Las máculas melanóticas benignas son la causa más frecuente de pigmentación del labio y generalmente se pueden distinguir del melanoma mediante criterios clínicos y dermatoscópicos; sin embargo, el diagnóstico de máculas melanóticas benignas puede ser un desafío y el seguimiento cercano, la biopsia de labio o ambos pueden ser necesarios para establecer el diagnóstico con confianza. La microscopia confocal de reflectancia es una técnica de imagen no invasiva que permite la visualización microscópica *in vivo* de la piel proporcionando vistas horizontales de las capas de la piel hasta de 200  $\mu\text{m}$  de profundidad y aún más profundas en la mucosa. El labio es una estructura compleja con tres áreas anatómicas diferentes: área externa (epitelio queratinizado con folículos pilosos, sebáceas y glándulas sudoríparas), borde bermellón (mucosa escamosa fina no queratinizante carente de estructuras anexas con papilas altas de tejido conectivo y rica de vasculatura subyacente) y zona interna (mucosa escamosa no queratinizante). Se han

descrito características microscópicas confocales de reflectancia en la mucosa oral normal, que incluyen el labio, pero la información de los hallazgos en pacientes con diferentes fototipos cutáneos y en diferentes regiones anatómicas del labio se desconoce.

**Objetivo:** presentar las características de los labios normales de distintos fototipos en microscopia confocal de reflectancia *in vivo* e identificar las características que ayudan a distinguir melanoma de máculas melanóticas benignas usando dermatoscopia y microscopia confocal de reflectancia.

**Material y método:** estudio observacional, retrospectivo, en el que se incluyeron 31 pacientes mayores de 18 años, se hicieron dos grupos de dos centros terciarios de referencia de melanoma (Sydney Melanoma Diagnostic Center y Melanoma Institute Australia) entre junio de 2007 y enero de 2015. El grupo 1 incluyó 10 pacientes con labios normales y diferentes fototipos, en los que se evaluaron las tres zonas anatómicas y se describieron las características de cada una de ellas; el grupo 2 consistió en 21 pacientes, 16 con máculas melanóticas benignas y 5 con melanoma, uno de ellos recidivante; para el análisis de los labios se utilizaron microscopia confocal de reflectancia y dermatoscopia; se exploraron el bermellón y la mucosa interna; se realizó biopsia de las lesiones sospechosas de malignidad. Las imágenes de dermatoscopia se obtuvieron utilizando SolarScan (Polartechnics Ltd.), Vivascope Macrocamera (Calibre ID) o Heine-20 (Heine Dermatology) adjunta a una cámara digital (Canon Inc.). Las imágenes de microscopia confocal de reflectancia se adquirieron utilizando el Vivascope 1500 (Calibre) en 30 casos y Vivascope 3000 (Calibre) en un caso. Las características de microscopia confocal de reflectancia fueron descritas y evaluadas por dos investigadores sin información clínica.

**Resultados:** se registraron imágenes de la parte del bermellón de los labios, de la mucosa labial o de ambas zonas de 10 pacientes con labios clínicamente sanos (edad media [DE]: 34.5 [6.1] años), 16 pacientes con máculas melanóticas benignas (edad media [DE]: 49.6 [17.9] años) y 5 pacientes con 6 casos de melanoma (un paciente tuvo lesión recurrente, edad media [DE]: 56.2 [15.5] años). En los labios normales, el patrón drapeado, una característica previamente descrita de máculas melanóticas benignas por microscopia confocal de reflectancia, se identificó en todos los casos. En melanoma, los siguientes hallazgos fueron frecuentes y significativamente diferentes de máculas melanóticas benignas: trastorno epidérmico; infiltración pagetoide de células dendríticas, redondas o ambas; un patrón arquitectónico inespecífico en la unión dermoepidérmica; papilas no homogéneamente distribuidas; proliferación continua (lentiginosa) de células con atipia marcada en la unión dermoepidérmica, especialmente en espacios interpapilares; un mayor número de células dendríticas (especialmente redondeadas) y células atípicas redondas en la unión dermoepidérmica. El área del cuerpo celular de las células dendríticas fue aproximadamente el doble en melanoma en comparación con máculas melanóticas benignas. Se desarrolló un algoritmo de labios con microscopia confocal de reflectancia que proporcionó sensibilidad de 100% y especificidad de 88% para el diagnóstico de melanoma del bermellón y la parte mucosa del labio. Con dermatoscopia, las máculas melanóticas benignas se clasificaron correctamente como benignas en 13 de 16 casos (81%) y el melanoma se clasificó como equívoco o maligno en 5 de 6 casos (83%).

**Conclusiones:** la microscopia confocal de reflectancia puede ayudar en el diagnóstico diferencial de melanoma y máculas melanóticas benignas de labio. Proponemos un RCM Lip Score que hemos desarrollado sobre la base de los resul-

tados del estudio que debe ser validado en un conjunto de datos independientes.

*Stephanie Anely Rodríguez-Fabian*

**Biswal SG, Mehta RD. Cutaneous adverse reactions of chemotherapy in cancer patients: A clinicoepidemiological study (*Reacciones cutáneas adversas de la quimioterapia en pacientes con cáncer: estudio clínico-epidemiológico*). *Indian J Dermatol* 2018;63:41-6.**

**Introducción:** el aumento en la administración de los nuevos agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer ha llevado al aumento en la incidencia de efectos secundarios cutáneos y al empeoramiento de la calidad de vida. Las manifestaciones cutáneas adversas más comunes son el efluvio anágeno, hiperpigmentación, síndrome mano-pie, manifestaciones por radiación, hipersensibilidad, lesiones por extravasación y distrofias ungueales. Raramente son fatales, pero pueden producir morbilidad significativa, desfiguración estética y angustia psicológica.

**Objetivo:** caracterizar el espectro de las adversidades cutáneas y la frecuencia de asociación con el agente quimioterapéutico.

**Material y método:** estudio observacional realizado de enero de 2013 a febrero de 2015 en el que se incluyeron 1000 pacientes y se excluyeron pacientes con radioterapia concurrente, adversidades cutáneas debidas a tumores malignos internos y que ya tenían síntomas cutáneos antes del inicio de la quimioterapia. Se registraron: malignidad, quejas dermatológicas, examen cutáneo y sistémico y los detalles del tratamiento de quimioterapia. El diagnóstico fue clínico y se realizó biopsia en casos relevantes.

**Resultados:** 384 pacientes tuvieron adversidades cutáneas de la quimioterapia. El más común fue el efluvio anágeno (78.6%), seguido de xerosis

(4.4%), tromboflebitis (3.1%), prurito generalizado (2.9%), melanoniquia (2.9%), síndrome mano-pie (2.6%), reacciones de extravasación (1.8%), dermatosis flagelada (1.3%), prurigo nodular (0.8%), exfoliación (0.5%), ictiosis (0.5%), erupción papulopustular (0.3%), fotodermatitis ampollosa (0.3%) y síndrome de Sweet (0.3%). Los fármacos quimioterapéuticos se administraron principalmente en combinaciones. Los medicamentos que más comúnmente causaron efluvio anágeno fueron los agentes alquilantes en combinaciones, el síndrome mano-pie se debió a taxanos (docetaxel), las dermatosis flageladas a antibióticos antitumorales (bleomicina) y la exfoliación a antimetabolitos (metotrexato).

**Discusión:** los agentes quimioterapéuticos individualmente o en combinación tienen efectos secundarios cutáneos que empeoran la calidad de vida del paciente. Por tanto, el manejo apropiado es necesario para mejorar la calidad de vida y el resultado clínico. En nuestro estudio, entre los pacientes que tuvieron efectos secundarios dermatológicos, el efluvio anágeno fue la lesión más comúnmente encontrada; la mucositis es una adversidad común conocida, pero sorprendentemente, en nuestra observación, ninguno de los pacientes la tuvo. Esto podría deberse a la atención adecuada de los pacientes.

**Conclusión:** los fármacos quimioterapéuticos producen una gama de adversidades cutáneas, se han implicado ciertas adversidades específicas relacionadas con los fármacos y sus combinaciones, que deben buscarse y tratarse en consecuencia. Estas reacciones ocurren en diversos grados de frecuencia y gravedad dentro de cada clase de fármacos quimioterapéuticos que pueden resultar en morbilidad significativa, obligando a los médicos a suspender el tratamiento. El conocimiento de los efectos adversos de los medicamentos contra el cáncer ayudará a reducir el trauma psicológico y mejorar la calidad de vida.

*Stephanie Anely Rodríguez-Fabian*

Greywal T, Zaenglein A, Baldwin H et al. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants (*Recomendaciones basadas en la evidencia para el tratamiento del acné fulminante y sus variantes*). *J Am Acad Dermatol* 2017;77(1) doi: 0.1016/j.jaad.2016.11.028

**Metodología:** se reunió a 12 expertos en acné para realizar consensos en diversos temas de esta enfermedad, con base en la evidencia existente hasta el día de hoy, lo que es el objetivo principal de este estudio.

**Definición:** el espectro de la enfermedad va desde la limitada a la piel (acné fulminante sin síntomas sistémicos) a aquél con síntomas sistémicos. Se caracteriza por úlceras que predominan en el tronco, erosiones hemorrágicas y cicatrices. La isotretinoína puede ser desencadenante del acné fulminante.

**Epidemiología:** es una enfermedad rara, con menos de 200 casos reportados en la bibliografía. La incidencia ha disminuido aún más en la última década. Afecta típicamente a adolescentes entre 13 y 22 años de raza blanca. Otros factores de riesgo encontrados son la administración de esteroides anabólicos y concentraciones bajas de testosterona. También se relaciona el inicio de isotretinoína a dosis altas o la existencia de macrocomedones.

**Etiopatogenia:** la secuencia de eventos que desencadena la respuesta inflamatoria tan intensa no es del todo conocida. Se han propuesto autoinmunidad, alteraciones en la inmunidad adaptativa y activación del inflammasoma. Se piensa que *Propionibacterium acnes* activa al inflammasoma estimulando la producción de interleucina 1.

**Tratamiento:** Corticoesteroides + isotretinoína. No existen grandes estudios con distribución

al azar que avalen su administración, la mayor parte de los tratamientos se basa en reportes de casos. El esteroide debe iniciarse tan pronto se identifique la enfermedad, la dosis recomendada es de 0.5-1 mg/kg/día por lo menos cuatro semanas cuando hay síntomas sistémicos y por lo menos dos semanas cuando sólo hay afectación cutánea (si se decide prescribir como monoterapia). El esteroide deberá continuarse hasta que las lesiones empiecen a cicatrizar, entonces podemos introducir la isotretinoína a dosis de 0.1 mg/kg/día, y ambos tratamientos deben sobreponerse al menos cuatro semanas, con incremento gradual de la isotretinoína. Estos pacientes requerirán dosis más altas de isotretinoína que la dosis acumulada recomendada (120-150 mg/kg). *Tratamiento antibiótico sistémico.* La evidencia apunta a no recomendar este tratamiento, sobre todo como monoterapia. *Biológicos.* Etanercept e infliximab se han prescrito con éxito en algunos casos, incluido el síndrome SAPHO. Anakinra y cakanikumab han demostrado efectividad en PAPASH. *Alternativas y terapias coadyuvantes.* Ciclosporina y dapsona han sido efectivos en algunos casos, al igual que levamisol. La luz pulsada de 585-595 nm se ha prescrito como coadyuvante en el tratamiento, con disminución de las lesiones inflamatorias y las cicatrices.

En todas las modalidades de tratamiento debemos considerar los efectos adversos, sobre todo al combinar algunas opciones terapéuticas (isotretinoína + minociclina) que condicionan pseudotumor cerebral.

Juan Antonio Zavala-Manzanares

Adil A, Godwin M. The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis (*Efectividad de tratamientos contra alopecia androgénica: revisión sistemática y metanálisis*). *J Am Acad Dermatol* 2017;77:136-141.

**Antecedentes:** en la alopecia androgenética hay acción de dihidrotestosterona sobre los folículos pilosos que resultará en miniaturización de los mismos, con cambio de pelo terminal hacia pelo velloso. Esta enfermedad tiene relación directamente proporcional con la edad, por lo que 58% de los hombres mayores de 50 años padecerá alopecia androgenética, mientras que en los pacientes mayores de 80 años, 73% de los hombres y 57% de las mujeres la padecerán. En la actualidad hay una amplia variedad de tratamientos no quirúrgicos disponibles, entre ellos: minoxidil, finasteride, *low-level laser light therapy* (LLLLT); sin embargo, no se ha hecho un metanálisis que evalúe su eficacia.

**Objetivo:** determinar la eficacia de tratamiento no quirúrgico contra la alopecia androgenética, evaluando la mejoría en la densidad del pelo, grueso del pelo, aumento en la relación anágeno:telógeno y evaluación subjetiva del investigador y paciente.

**Material y método:** se incluyeron todos los ensayos clínicos controlados y con distribución al azar que evaluaran eficacia de los tratamientos contra la alopecia androgenética, antes de diciembre de 2016; se utilizaron las bases de datos de PubMed, Embase y Cochrane, estos ensayos debían haber comparado contra placebo y ser doble ciego; los resultados tenían que haber sido expresados en desviaciones estándar, con IC > 95%. Se excluyeron todos los estudios piloto y debían haber sido escritos en inglés.

**Resultados:** se capturaron 213 artículos de acuerdo con la búsqueda en base de datos más un artículo encontrado por otros medios con un total de 214; se excluyeron 169 artículos, algunos por no estar asociados con alopecia androgenética, otros por tratarse de revisiones o comentarios, el resto por no haber sido comparados vs placebo, de los 45 artículos restantes, 22 se excluyeron por ser de mala calidad y el resto por no tener

un resultado definido de acuerdo con los valores definidos, por lo que solamente se incluyeron 23 artículos con un total de 24 estudios (un artículo tenía dos brazos, uno comparaba minoxidil 2% y el otro minoxidil 5%). Los tratamientos eficaces fueron minoxidil 5% con 14.90 cabellos/cm<sup>2</sup>, minoxidil 2% con 8.11 cabellos/cm<sup>2</sup>, finasteride 1 mg con 18.37 cabellos/cm<sup>2</sup>, LLLLLT con 17.66 cabellos/cm<sup>2</sup>; solamente en mujeres se demostró la eficacia con minoxidil 2% con 12.41 cabellos/cm<sup>2</sup>. A pesar que hubo heterogeneidad en todos los estudios, así como variabilidad entre las poblaciones, hubo intervenciones consistentes en cada grupo de cada estudio; se utilizó un modelo de efectos aleatorios debido a que se estaban evaluando poblaciones con gran heterogeneidad. No se reportaron eventos adversos graves, sólo disminución de la libido; sin embargo, no se reportó el porcentaje de pacientes que tuvo tal efecto. No se reportó la eficacia de dudasteride en este estudio debido a que de los cuatro artículos que se encontraron sólo uno dio resultados expresados de acuerdo con los lineamientos de este estudio, que demostró un crecimiento de 12.2 cabellos/cm<sup>2</sup>.

**Conclusiones:** este artículo demuestra la eficacia de diversos fármacos como tratamiento no quirúrgico de la alopecia androgenética y demuestra que finasteride tiene la mayor eficacia, seguido de LLLLLT, minoxidil 5% y minoxidil 2%; aún así, hay que contemplar diversos factores, entre ellos la naturaleza del estudio al tratarse de una revisión y metanálisis, con la implícita falta de intervención y tratarse de un estudio meramente observacional; otro de los factores que deben considerarse para la interpretación del mismo es la heterogeneidad de los estudios evaluados, que se trató de disminuir por medio del modelo de efectos aleatorios en lugar de uno de efectos fijos; se analizó un número reducido de artículos con el sesgo de que solamente eran artículos en inglés, lo que repercutió en la cantidad de estudios evaluados. Por último, uno de los planteamientos

a considerar con la ayuda del modelo de *funnel plot* es la posibilidad de que hubieran existido estudios que tuvieran resultados totalmente opuestos, implicando una nula respuesta con alguno de los agentes demostrados como efectivos y que este sesgo influye en que sólo los estudios que demostraran efectividad fuesen publicados, dejando de lado los estudios que refutaran resultados contradictorios. Por lo que los resultados expuestos deben tomarse con reserva y juzgar su uso en la práctica clínica con mesura.

Uriel Villela-Segura

**Tejera-Vaquerizo A, Pérez-Cabello G, Marínez-Leborans L, et al. Is mitotic rate still useful in the management of patients with thin melanoma? (¿Aún es útil el índice mitótico para el tratamiento de melanoma delgado?). J Eur Acad Dermatol Venereol 2017;3:2025-2029.**

**Introducción:** los melanomas delgados (< 1 mm) representan la mitad de los casos de melanomas en España. En su nueva actualización el AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) eliminó el índice mitótico de los criterios de estadificación de melanoma. Realizar o no biopsia de ganglio linfático centinela (SLN) es un aspecto a considerar de acuerdo con el equilibrio riesgo-beneficio-coste, la mejor identificación de los subgrupos de pacientes con melanoma delgado con riesgo alto de enfermedad a distancia resultaría en mejor planeación de tratamiento. Revisiones sistemáticas y metanálisis recientes establecieron que la existencia de mitosis es el mayor predictor de metástasis a ganglio linfático centinela.

**Objetivo:** investigar los predictores clínicos e histológicos para positividad de ganglio linfático centinela en melanoma delgado con insistencia en el índice mitótico, de acuerdo con los nuevos criterios de AJCC. *Objetivo secundario:* evaluar la supervivencia.

**Material y método:** estudio multicéntrico, retrospectivo, observacional. Los pacientes se obtuvieron de una base de datos de melanoma; se seleccionaron los que tuvieran grosor < 1 mm que hayan tenido biopsia de ganglio linfático centinela. Se recopiló información desde el 1 de enero de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2014. Los pacientes incluidos se reclasificaron de acuerdo con el AJCC (T1a < 0.8 mm sin ulceración, T1b < 0.8 mm con ulceración o 0.8-1 mm con o sin ulceración). Las variables independientes fueron: edad, sexo, localización del tumor, características histológicas (índice mitótico, regresión y satelitosis). La variable dependiente fue positividad del ganglio linfático centinela. Los pacientes positivos y negativos de ganglio linfático centinela se compararon con prueba  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher cuando era apropiado. La supervivencia se estimó con el método de Kaplan-Meier y las diferencias entre curvas usando prueba log-rank. El valor de  $p < 0.05$  se consideró de significación estadística.

**Resultados:** de los 3576 pacientes, 261 tuvieron biopsia de ganglio linfático centinela, de los que 58 no tenían registro de índice mitótico, quedando 203, de los que sólo 14 (6.9%) tuvieron positividad en el ganglio linfático centinela. Al momento de realizar el análisis, en los pacientes en el grupo T1b, el elemento de mayor importancia fue el índice mitótico; al dividir este grupo se vio más positividad en los que tenían más de una mitosis/mm<sup>2</sup> con 14.3 vs 3.2% en aquéllos con menos de una mitosis/mm<sup>2</sup>. El índice mitótico se dividió en aquéllos sin regresión (ganglio linfático centinela positivo en 4.1%) y con regresión (ganglio linfático centinela positivo 0%). Se comparó la frecuencia de positividad para ganglio linfático centinela en  $\leq 1$  mitosis/mm<sup>2</sup> vs  $> 1$  mitosis/mm<sup>2</sup>, donde en el grupo de  $\leq 1$  mitosis/mm<sup>2</sup> el ganglio linfático centinela fue positivo en 3.2% y negativo en 96.8% vs 14.3 y 85.7%, respectivamente. No ocurrieron muertes en el grupo T1a y la supervivencia a 5 años de T1b fue de 98.7% en el grupo

de ganglio linfático centinela negativo y 75% en el positivo; de este último grupo (T1b) la supervivencia a 5 años con  $\leq 1$  mitosis/mm<sup>2</sup> fue de 100 vs 91.4% con  $> 1$  mitosis/mm<sup>2</sup>.

**Discusión:** de acuerdo con los hallazgos, la posibilidad de tener un ganglio linfático centinela positivo fue menor en pacientes T1b con  $\leq 1$  mitosis/mm<sup>2</sup>; que tiene relación de acuerdo con la información mencionada en un metanálisis que mostró que el índice Breslow  $\geq 0.75$  mm, Clark IV/V y  $\geq 1$  mitosis/mm<sup>2</sup> eran predictores de ganglio linfático centinela positivo. Por lo que a partir de este estudio surge la propuesta de la recomendación de realizar biopsia de ganglio linfático centinela en T1b si  $> 1$  mitosis/mm<sup>2</sup>. Curiosamente la regresión se asoció con menor riesgo de positividad de ganglio linfático centinela. La supervivencia de estos pacientes con T1b de 98.7% con ganglio linfático centinela negativo y 75% con positivo guarda relación con lo documentado actualmente. Este estudio tiene la limitación en cuanto al tamaño y un seguimiento corto debido a la posibilidad de recurrencias tardías; sin embargo, entre las fortalezas se encuentra su carácter multicéntrico y la existencia de datos estandarizados. Aunque debido a las directrices publicadas en el AJCC respecto a la biopsia de ganglio linfático centinela, ésta se empezará a recomendar en estadios T1b, con este estudio se demuestra que la probabilidad de ser positivo es menor si se tienen  $\leq 1$  mitosis/mm<sup>2</sup>.

Uriel Villela-Segura

**Liu LY, Craiglow BG, Dai F, King B. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: A study of 90 patients (Tofacitinib como tratamiento de alopecia areata severa y variantes: Estudio de 90 pacientes). J Am Acad Dermatol 2017;76(1):22-2.**

**Antecedentes:** tofacitinib es un inhibidor de la JAK kinasa, su papel como agente terapéutico

en alopecia areata (AA) es mediante el bloqueo de IFN-gamma de los linfocitos T CD8, dirigidos contra el folículo piloso en anafase; asimismo, bloquea la unión de IL-15 proveniente del folículo piloso dirigida hacia las células CD8. Su utilidad se evaluó inicialmente por Kennedy y su grupo en 66 pacientes con respuesta de 32%, evaluada como mejoría en 50% en el índice SALT (*Severity of Alopecia Tool*); sin embargo, en ese estudio no se observó respuesta adecuada en las variantes total y universal.

**Objetivo:** definir si la administración de tofacitinib es benéfica en pacientes con alopecia areata, alopecia total y universal.

**Material y método:** estudio retrospectivo, retrolectivo, longitudinal y experimental. Se incluyeron 90 pacientes en el estudio. Los criterios de inclusión fueron: edad mayor de 18 años, alopecia areata con más de 40% de afectación o sus variantes alopecia total y universal; que no mostraran mejoría o tuvieran signos de empeoramiento en seis meses o más. Se obtuvieron registros de su índice SALT inicial (el valor de 0 significaba sin pérdida del cabello y valor de 100 era pérdida total). La mejoría con el tratamiento se evaluó con el cambio en el índice SALT que era la división del valor inicial entre el valor de la última visita, reportada en porcentaje (100% indicaba crecimiento completo y 0% sin crecimiento). Se compararon los grupos con la suma de rangos de Wilcoxon y se utilizó la correlación de Spearman como medida de correlación de dos variables continuas. El valor  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

**Resultados:** de los 90 pacientes, 13 tenían alopecia areata, 2 alopecia total y 75 alopecia universal, el estudio tuvo duración de 18 meses; se observó que había un grupo (65 pacientes) que denominaron como respondedores potenciales que eran los que tenían un episodio de enfermedad de menos de 10 años de duración

y que tenían mayor probabilidad de respuesta al tratamiento. Con todos los respondedores potenciales se inició tofacitinib, 5 mg BID y a los tres meses de tratamiento (43.1%) se mantuvieron con tofacitinib 5 mg BID, 29.2% con tofacitinib 10 mg BID, 13.8% con tofacitinib 5 mg BID + 300 mg de prednisona/mes, 13.8% con tofacitinib 10 mg BID + 300 mg de prednisona/mes. Se observó mejoría en 77% de los pacientes, 38.8% con respuesta intermedia (cambio en el índice SALT de 51-90%), 20% con cambio en el índice SALT > 90%, 18.8% con cambio en el índice SALT de 6-50% y 23.1% sin respuesta (cambio en el índice SALT < 5%).

**Conclusiones:** la administración de tofacitinib es efectiva en pacientes con alopecia areata y sus

variantes, con respuesta intermedia en la mayoría de los pacientes. Si bien tenía un número adecuado de pacientes, este estudio tiene ciertas fallas que repercuten en el resultado; primero es su diseño retrospectivo, no hubo una dosis consensuada para todos los pacientes, porque a muchos de ellos se les administraron dosis mayores, de manera no explicada por el estudio; tampoco se explicó a qué grupo de alopecia se le administraron tales dosis del fármaco; además de que varios pacientes recibieron esteroide, lo que intervino en el resultado y no permitió magnificar el efecto real de tofacitinib. Para un mejor resultado a futuro sería ideal realizar un estudio prospectivo, controlado, doble ciego.

Uriel Villela-Segura

### AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**. Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

