

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

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i4.7948>

King B, Ko J, Forman S, Ohyama M, Mesinkovska N, Yu G, McCollam J, Gamalo M, Janes J, Edson-Heredia E, Holzwarth K, Dutronc Y. Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor baricitinib in the treatment of adults with alopecia areata: Phase 2 results from a randomized controlled study (Eficacia y seguridad del inhibidor oral de la cinasa Janus baricitinib en el tratamiento de adultos con alopecia areata: resultados de fase 2 de un estudio controlado con distribución al azar). J Am Acad Dermatol 2021; 85 (4): 847-853. doi: 10.1016/j.jaad.2021.05.050.

Introducción: la alopecia areata es una afección autoinmunitaria caracterizada por pérdida de cabello inflamatoria y sin cicatrices que tiene un efecto significativo en la calidad de vida. La pérdida del privilegio inmunológico del folículo piloso conduce a la infiltración de células T 2D del grupo asesino natural CD8+ y células T CD4+. Las células T CD8+ secretan interferón γ , que señala a través de la cinasa de Janus (JAK)-1 y JAK2 en las células epiteliales del folículo piloso y estimula la secreción de interleucina 15, que señala a través de JAK1 y JAK3 en las células T. Se produce daño en el folículo piloso y pérdida de cabello.

El baricitinib, un inhibidor oral, reversible y selectivo de JAK1/JAK2, está aprobado en más de 70 países para tratar la artritis reumatoide activa de moderada a grave en adultos.

Métodos: estudio de fase 2/3 adaptivo, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de baricitinib en pacientes con 50% o más de pérdida de cabello en la piel cabelluda debido a alopecia areata. En la fase 2, los pacientes se distribuyeron al azar 1:1:1:1 para recibir una vez al día placebo o baricitinib a dosis de 1, 2 o 4 mg. Los criterios de elegibilidad fueron: hombres de 18 a 60 años y mujeres de 18 a 70 años con alopecia areata grave (puntuación de Gravedad de la Herramienta de Alopecia (SALT) del 50 al 94% de pérdida de cabello en la piel cabelluda) o muy grave (puntuación de SALT del 95 al 100%), pacientes con un episodio actual de alopecia areata que duró de 6 meses a 8 años y ninguna mejoría espontánea en los últimos 6 meses. Los criterios de exclusión incluían al tipo difuso de alopecia areata y otras formas de alopecia. Se excluyeron los pacientes que recibieron corticosteroides tópicos en la piel cabelluda o las cejas en la semana anterior a la distribución al azar o corticosteroides sistémicos o intralesionales en las 8 semanas anteriores a la distribución al azar o que recibieron inhibidores tópicos de JAK e inhibidores de JAK orales en las 4 y 8 semanas, respectivamente, antes de la distribución al azar, o que habían mostrado previamente una respuesta inadecuada a los inhibidores de JAK orales. El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación de la herramienta de gravedad de la alopecia (SALT) ≤ 20 en la semana 36. La regresión logística se utilizó con

la imputación sin respuesta para los datos que faltaban.

Resultados: en la semana 36, la proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación SALT ≤ 20 fue significativamente mayor con baricitinib 2 mg (33.3%, $p = 0.016$) y 4 mg (51.9%, $p = 0.001$) frente a placebo (3.6%).

Discusión: éste es el primer ensayo clínico con distribución al azar de baricitinib en pacientes con alopecia areata. En la fase 2 en la semana 12, baricitinib a dosis de 2 y 4 mg demostró un beneficio sobre la dosis de 1 mg y placebo, apoyando una evaluación adicional de baricitinib 2 y 4 mg. En la semana 36, el 33% de los pacientes que tomaron baricitinib 2 mg y la mitad de los pacientes que tomaron baricitinib 4 mg alcanzaron una puntuación de SALT ≤ 20 en comparación con los que recibieron placebo.

Gabriela González-Rivera

Barquero-Orias D, Muñoz Moreno-Arrones O, Vañó-Galván S. Alopecia y microbioma: ¿futura diana terapéutica? Actas Dermo Sifiliográficas 2021; 112: 495-502. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.12.005>

Introducción: el microbioma está compuesto por diferentes agentes, como bacterias, virus y hongos, simbióticos o patógenos en nuestro organismo; existen factores de riesgo, como la edad, nutrición, sexo y estilo de vida. Los cambios en la microbiota intestinal y cutánea causan cambios en la diferenciación celular, afectan la secreción de quimiocinas que atraen a las células del sistema inmunitario, por lo que se está estudiando un eje intestino-piel. Desde 1843 David Gruby demostró la existencia de *Mycrosporium audouini* a nivel perifolicular en pacientes con diagnóstico de alopecia areata, insistiendo en su origen infeccioso como clave de la patogénesis; puede existir la posibilidad

de que se trate de actividad de superantígenos patógenos y su actividad desmedida con el sistema inmunitario, ocasionando la inducción de alopecia areata, por similitudes entre epítomos. Este artículo se dispone a encontrar la evidencia entre la desregulación de microbiota y su relación con la alopecia, además de la composición del microbioma en sujetos sanos, así como de pacientes con diferentes tipos de alopecia.

Metodología: se realizó una revisión sobre el tema, donde se obtuvieron artículos entre 2015 y 2020 y se utilizaron los términos de búsqueda: *microb** AND y *Alopecia* para filtrar la información. En total se encontraron 37 artículos, 15 se excluyeron por ser previos al año 2015; de los 22 restantes, 6 se excluyeron por no cumplir con los objetivos y se obtuvieron 16 artículos finales.

Resultados: Microbioma normal en folículos pilosos/cutáneo: la piel cabelluda tiene su propio microbioma, por el ambiente único con tendencia a la humedad y protegido de la luz, con un pH favorable para el crecimiento microbiano, en comparación con el resto de la superficie. Existen pocos estudios acerca del microbioma folicular, pero se ha documentado que predominan *Actinobacterias*, *Firmivutes* y *Proteobacteria*, *Cutibacterium* spp es el más frecuente junto con *Staphylococcus* spp; en menor proporción se encuentra *Corynebacterium* spp, *Streptococcus* spp, *Acinetobacter* spp y *Prevotella* spp, así como *Malassezia* globosa y *Malassezia restricta* de las especies fúngicas. Se ha identificado colonización por virus de ADN como virus adeno-asociado subtipo 2 y virus de papiloma humano (VPH); se ha encontrado *Demodex folliculorum* y *brevis*.

Disbiosis y enfermedad: alopecia areata: el microbioma encontrado en estos pacientes se distribuye en piel cabelluda *Actinobacteria* 57.4%, *Firmicutes* 29.2%, *Propionibacterium* 55.1%, *Staphylococcus* 27.4%. Se sospecha que

la actividad de superantígenos de *S. aureus* con interacciones con células inmunitarias confieren la inflamación y alteración de la barrera ocasionando lesión en el área del folículo piloso. De acuerdo con los compartimentos cutáneos en alopecia areata; en epidermis, *Actinobacteria* 33.3%, *Bacteroidetes* 20.1%. En la dermis, *Actinobacteria* 6.1%, *Proteobacteria* 14.9% y *Bacteroidetes* 14.2%. En la hipodermis se encontró aumento de la proporción de *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* y *Firmicutes* en comparación con el grupo control. En todos los compartimentos cutáneos se detectó *Prevotella copri*, así como *Akkermansia muciniphila*. Y la relación entre colonización por *Alternaria spp* y la aparición de alopecia areata, ya que se ha encontrado positivo en un 20% de los pacientes. Existe controversia respecto a la relación entre infección por *Helicobacter pylori* y alopecia areata, con evidencias de las alteraciones autoinmunitarias asociadas con esta infección y se ha llegado a evidenciar la curación de la alopecia areata una vez terminado el tratamiento antibiótico contra infección por *H. pylori*, encontrándose una relación entre la alopecia areata y las alteraciones del microbioma intestinal. Durante la epidemia de influenza en 2009, en pacientes con infección por virus de Epstein-Barr y citomegalovirus se observaron casos de alopecia areata.

Alopecia androgenética: hay evidencia de que existe microinflamación en el tercio superior del folículo piloso en presencia de microorganismos, de los cuales se encuentran en los pelos miniaturizados bacterias como *Cutibacterium spp* en un 58%. En estos pacientes, las especies *Propionibacterium* y *Staphylococcus* representan el 90% de la flora microbiana, pero con aumento de la especie *Stenotrophomonas geniculata*. En un estudio realizado en pacientes masculinos con alopecia grado III-IV (escala de Hamilton-Norwood) y femeninas grado II (Ludwig), que no se hubieran realizado tratamientos permanentes o tintes, aplicado champús anticaída o antifún-

gicos orales-tópicos en los dos meses previos, divididos en 2 grupos, uno con alopecia y uno control, se encontró mayor tasa de colonización en el grupo de alopecia androgenética (60%) en comparación con el grupo control.

Alopecia cicatricial: hay un grupo que se estudió con patrón neutrofílico de foliculitis decalvante en el que el 25.9% demostró presencia de *Staphylococcus* superficial y subepidérmico, teniendo un papel oportunista en lugar de uno patogénico, ya que ha aparecido la enfermedad sin tener concentraciones significativas, por lo que se supone que la enfermedad ocurre por vulnerabilidad inmunológica o alteraciones estructurales foliculares. *C. acnes* simula biopelículas que inicialmente pueden no ser patógenas, pero al extenderse, se convierten en formas patogénicas, causando inflamación y, a pesar el tratamiento, pueden persistir y crear nidos para una infección crónica, lo que puede causar que al paso del tiempo los pacientes manifiesten cambios compatibles con liquen plano pilar. Una vez que se ha desarrollado esta variante crónica, se modifica el porcentaje de bacterias de la flora en la piel cabelluda, disminuyendo en porcentaje *S. aureus* a menos del 20%, por esto se deja el manejo antibiótico en pacientes en etapas agudas de la enfermedad.

Avances terapéuticos: **trasplante fecal:** se menciona el reporte de tres pacientes masculinos con diagnóstico de alopecia areata, que tuvieron respuesta favorable y sostenida con crecimiento capilar, que fueron sometidos a trasplantes de microbiota intestinal, lo que apoya la hipótesis del papel desencadenante de la afección del microbioma intestinal como parte de la fisiopatología. **Uso de probióticos:** son metabolitos microbianos, de cadenas cortas de 10-15 aminoácidos que funcionan como factores de crecimiento naturales al simular su estructura y actividad; se han utilizado en estudios de pacientes con

alopecia areata. Un grupo recibió *plantacirina A* (Pln A), *Lactobacillus kunkeei* y extractos de la planta *Tropaeolum majus* y mostró regresión de la enfermedad total en el 47.5%, parcial en un 13.7% y el 6.25% no tuvo respuesta.

Otras propuestas terapéuticas: en estudios en modelos murinos posterior a un mes de suspensión del tratamiento con finasterida se observó disminución de *phylum Firmicutes*, pero no de *Bacteroidetes*. Otra estrategia terapéutica es manejo diana al receptor GPR43/41 en tratamientos autoinmunitarios, a nivel intestinal promueve la estimulación de estos receptores, induciendo actividad en células T y favoreciendo el efecto protector a nivel de folículos pilosos de la actividad autoinmunitaria. Los polifenoles y terpenos, como efecto positivo sobre las vías celulares del crecimiento folicular, intensifican la proliferación celular en la pápula dérmica y aumentan las concentraciones de factor de crecimiento como en IGF-1 y VEGF, reduciendo así el estrés oxidativo y mejorando el crecimiento capilar.

Discusión: el microbioma cutáneo es un sistema complejo, con muchas interacciones que causan alteraciones en sitios distales, así como de forma local. Conduce a procesos patológicos, como disfunción de las células del sistema inmunitario. Los cambios en la proporción de diferentes especies de microorganismos como bacterianos y fúngicos pueden desencadenar estas enfermedades, aunque aún se encuentra en estudio esta relación. Una de las líneas de estudio en estos temas es acerca de cómo los tratamientos prescritos previamente contra estas enfermedades, sobre todo los corticosteroides, pueden modificar la enfermedad por cambios en el porcentaje microbiológico de piel cabelluda y su papel como inmunomodulador.

Lorena Moreno-Ordaz

Gavioli CF, Florezi GP, Lourenço SV, Nico MM. Clinical Profile of Melkersson-Rosenthal syndrome/orofacial granulomatosis: A review of 51 patients (Perfil clínico del síndrome de Melkersson-Rosenthal/granulomatosis orofacial: revisión de 51 pacientes). J Cutan Med Surg 2021; 25 (4): 390-396. doi: 10.1177/1203475421995132.

Introducción: el síndrome de Melkersson-Rosenthal es una enfermedad neuromucocutánea poco frecuente caracterizada por la clásica tríada de edema orofacial recurrente, parálisis facial recidivante y lengua fisurada (*lingua plicata*). La tríada completa sólo aparece en un 8 al 45% de los pacientes. La manifestación más común consiste en edema orofacial persistente, que afecta principalmente los labios (queilitis granulomatosa, queilitis de Miescher). La causa del síndrome continúa siendo desconocida. Se ha reportado un incremento estadísticamente significativo en la expresión de HLA A*02, HLA DRB1*11 y HLA DQB1*03, así como concentraciones bajas de HLA A*01, HLA DRB1*04, HLA DRB1* y HLADQB1* en pacientes con el síndrome en comparación con sujetos control, lo que indica genes tanto de predisposición como de protección hacia la enfermedad. Algunos autores sospechan una posible asociación del síndrome con enfermedad de Crohn. Los aspectos clínico-patológicos del síndrome continúan siendo el factor más importante para realizar una sospecha diagnóstica. En el estudio se muestran las características clínicas e histopatológicas de 51 pacientes con síndrome de Melkersson-Rosenthal.

Pacientes y métodos: se realizó una revisión retrospectiva de la base de datos de la clínica de enfermedades orales del departamento de dermatología de la facultad de medicina de la Universidad de São Paulo; se seleccionaron pacientes diagnosticados con síndrome de Melkersson-Rosenthal, queilitis granulomatosa y granulomatosis orofacial del 1 de enero de 2003

al 31 de diciembre de 2017. Los expedientes clínicos de los pacientes fueron reevaluados y se examinaron características clínicas, como sexo, edad de manifestación clínica, diagnóstico, comorbilidades, procedimientos para diagnósticos diferenciales, estudios de colonoscopia, tratamientos y antecedentes heredofamiliares.

Resultados: se incluyeron en el análisis un total de 51 pacientes (26 mujeres [51%] y 25 hombres [49%]). La edad media de inicio fue de 32.35 años (intervalo: 5-57). La edad media de manifestación clínica fue de 35.69 años (intervalo: 8-59). Cuatro pacientes (tres hombres y una mujer) tenían menos de 18 años al momento del diagnóstico. El tiempo medio desde el inicio hasta un diagnóstico correcto de síndrome de Melkersson-Rosenthal fue de 3.34 años (intervalo: 6 meses-25 años). El edema orofacial estuvo presente en todos los casos y el labio superior fue la localización más frecuente (40/51, 78.4%); seguido de labio inferior (24/51, 47%), la encía (21/51, 41.1%), las mejillas (13/51, 25.4%), el paladar (6/51, 11.7%), los párpados (2/51, 3.9%), la frente (1/51, 2%), el surco nasolabial (1/51, 2%), la mucosa bucal (1/51, 2%) y la nariz (1/51, 2%). Varios casos tuvieron más de un sitio afectado, así: labios y mejillas (11/51, 21.5%), mentón y labios (4/51, 7.8%), encía y labios (19/51, 37.2%), paladar y labios (3/51, 5.8%), cara y mucosa bucal (1/51, 2%). La afectación exclusiva del labio ocurrió en 20 pacientes (39.2%). Siete pacientes tuvieron parálisis facial durante el seguimiento (13.6%), y 7 refirieron episodios previos de parálisis, que no fueron verificados en la inspección clínica. De estos 14 pacientes, 8 habían experimentado un único episodio de parálisis y 6 pacientes refirieron episodios recurrentes. La tríada completa se confirmó en sólo cinco pacientes durante el seguimiento. Otros síntomas neurológicos incluyeron migraña (un paciente) y convulsiones no epilépticas (dos). Veintiún pacientes fueron investigados con colonoscopia y biopsia intestinal; de éstos, se

detectó inflamación granulomatosa y se estableció el diagnóstico de enfermedad de Crohn en 5 pacientes durante el seguimiento (uno sintomático y 4 asintomáticos). Se obtuvieron 48 especímenes histopatológicos. Los hallazgos más comunes fueron granulomas mal definidos y granulomas epitelioides bien formados. Los tratamientos realizados incluyeron infiltración de triamcinolona intralesional (23/51, 45.1%), talidomida oral (23/51, 45.1%), dapsona oral (21/51, 41.2%), prednisona oral (11/51, 21.6%), inmunosupresores sistémicos, como azatioprina y metotrexato (8/51, 15.6%) y clofazimina (2/51, 3.9%). Muchos pacientes requirieron una combinación de tratamientos (24/51, 47%). En cuanto a las respuestas a los tratamientos propuestos, se observó mejoría en el 72.7, 66 y 63.1% de los pacientes que recibieron talidomida, infiltración intralesional de corticoides y dapsona, respectivamente. El 11.7% de los pacientes recibieron un tratamiento quirúrgico. A tres de ellos se les realizó queiloplastia y tres gingivoplastia con excelentes resultados.

Discusión: el síndrome de Melkersson-Rosenthal afecta con mayor frecuencia a jóvenes; no hay predisposición por sexo informada en la bibliografía. Puede confundirse clínicamente con angioedema, linfedema, erisipela, tumores de las glándulas salivales, dermatitis de contacto y otras enfermedades granulomatosas crónicas (leishmaniasis, lepra, sarcoidosis). Muchos casos consisten en casos oligosintomáticos (solo queilitis granulomatosa). La experiencia clínica con síndrome de Melkersson-Rosenthal demuestra la aparición de la tríada completa sólo en una minoría de pacientes. La lengua geográfica parece ocurrir con más frecuencia que la lengua fisurada. Se ha sospechado la asociación entre síndrome de Melkersson-Rosenthal y la enfermedad de Crohn. Los autores recomiendan que los pacientes con síndrome de Melkersson-Rosenthal deben evaluarse para enfermedad de Crohn a intervalos regulares, ya que tres de

cinco casos manifestaron enfermedad de Crohn muchos años después del diagnóstico de síndrome de Melkersson-Rosenthal. Ningún enfoque terapéutico único ha tenido un éxito universal en el síndrome de Melkersson-Rosenthal. En la actualidad no existe una pista efectiva que pueda indicar la elección de un fármaco en particular para curar todos los casos. Consideran que el fármaco seleccionado debe administrarse al menos 3 meses antes de que se considere un fracaso, ya que la respuesta clínica es muy lenta. En pacientes adultos, la talidomida se inicia con 200 mg al acostarse. Los corticosteroides orales e intralesionales deben administrarse sólo en brotes agudos. El tratamiento quirúrgico se realiza ante la resistencia completa a medicamentos orales, agrandamiento labial residual después del control de la enfermedad y afectación gingival severa.

Conclusión: es necesario considerar las manifestaciones menos comunes del síndrome de Melkersson-Rosenthal para integrar la sospecha diagnóstica; es importante tomar en cuenta que la ausencia de granulomas en la histopatología no excluye el diagnóstico de síndrome de Melkersson-Rosenthal.

Mónica Millán

Neinaa YME, El-Aziz Mohamed DA, Ali SAE, Gaballah HH, El-Tatawy RA. YAP1 expression in lichen planus and squamous cell carcinoma: Role in disease pathogenesis and potential therapeutic target (Expresión de YAP1 en liquen plano y carcinoma espinocelular: Papel en la patogenia de la enfermedad y potencial blanco terapéutico). Am J Dermatopathol 2022; 44 (5): 348-354. doi: 10.1097/DAD.0000000000002152.

Introducción: el liquen plano es una enfermedad crónica idiopática que afecta la piel, las uñas, el pelo y las mucosas. Es considerada un padecimiento de origen multifactorial, donde

intervienen factores genéticos, ambientales y autoinmunitarios. La transformación maligna suele ser una complicación inusual en la variante cutánea, a diferencia de la variante oral que tiene un riesgo potencial de transformación maligna hacia carcinoma espinocelular, por lo que es considerado un trastorno premaligno por la Organización Mundial de la Salud. La proteína asociada con Yes (YAP) es una oncoproteína que fue identificada por primera vez en especies de *Drosophila melanogaster*. Se considera un componente fundamental en la vía de Hippo, actuando como un factor de transcripción y regulando la expresión de genes encargados de la proliferación, apoptosis y migración celular. Se ha identificado una asociación entre la disregulación de esta proteína y una gran variedad de cánceres en humanos, por lo que es imprescindible identificar la expresión de YAP1 en liquen plano y carcinoma espinocelular para determinar el papel que juega en su aparición y progresión.

Objetivo: estudiar la expresión de YAP1 en liquen plano y carcinoma espinocelular en comparación con muestras sanas.

Materiales y métodos: se realizó un estudio prospectivo de casos y controles, en el que se incluyeron 150 casos confirmados por medio de estudio histopatológico. Se distribuyeron en dos grupos; el primero con afección a la piel que incluyó: 25 muestras de liquen plano, 25 de carcinoma espinocelular y 25 controles; el segundo con afección a la mucosa oral que incluyó: 25 muestras de liquen plano, 25 de carcinoma espinocelular y 25 controles. Se asignaron dos patólogos; un dermatopatólogo y un anatomopatólogo, quienes examinaron las muestras y seleccionaron 4-5 campos de forma aleatoria y determinaron la expresión de YAP1 por medio de inmunohistoquímica. Finalmente, se realizó la determinación cuantitativa de YAP1 por medio de PCR en tiempo real a todos los especímenes incluidos en el estudio.

Resultados: los hallazgos clínico-patológicos demostraron en el grupo de liquen plano cutáneo: 9 (36%) casos de liquen plano clásico, 5 (20%) de liquen plano actínico, 7 (28%) de liquen plano hipertrófico y 4 (16%) de liquen plano atrófico. En el grupo de liquen plano oral 11 (44%) casos tenían liquen plano oral reticular, 7 (28%) tipo erosivo, 4 (16%) tipo papular y 3 (12%) tipo vesiculoampoloso. Por otro lado, en el grupo de carcinoma espinocelular en la piel se detectaron 10 (40%) bien diferenciados y 15 (60%) moderada-levemente diferenciados, mientras que en el carcinoma espinocelular de mucosa oral 13 (52%) fueron bien diferenciados y 12 (48%) moderada-escasamente diferenciados. En este estudio se encontró un desequilibrio en la expresión de YAP1 en las muestras de piel y mucosa oral. En los especímenes de piel, por medio de inmunohistoquímica, se encontró mayor expresión de YAP1 en el grupo de carcinoma espinocelular en un 84% con una intensidad moderada-severa, en segundo lugar en el grupo de liquen plano, donde el 56% demostró una expresión leve y, por último, en piel normal, con expresión negativa en el 72% de los casos. De la misma forma, en las muestras estudiadas de mucosa oral, el carcinoma espinocelular demostró expresión positiva con intensidad moderada-severa en el 88% de los casos, seguido del grupo de liquen plano oral en un 76% y, por último, en el grupo de mucosa oral sana, donde la expresión fue negativa en el 84% de los casos. El mayor índice de expresión de YAP1 en las muestras incluidas en el estudio se encontró en el carcinoma espinocelular escasamente diferenciado. La cuantificación de los niveles de YAP1 por medio de PCR-tiempo real demostró resultados similares en ambos grupos con mayor expresión en el carcinoma espinocelular poco diferenciado.

Conclusión: la alteración en una de las vías de señalización que regula el crecimiento, la proliferación y la apoptosis celular juega un papel importante en la hiperproliferación y

carcinogénesis de piel y mucosas. El papel de la oncoproteína YAP1 en la fisiopatogenia del liquen plano y en el desarrollo y progresión del carcinoma espinocelular se considera un campo de estudio.

María José Zorrilla-Marina

Lim HW, Kohli I, Ruvolo E, Kolbe L, Hamzavi HI. Impact of visible light on skin health: The role of antioxidants and free radical quenchers in skin protection (Efecto de la luz visible en la salud de la piel: papel de los antioxidantes y neutralizadores de radicales libres en la protección de la piel). J Am Acad Dermatol 2022; 86 (3): S27-S37. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.12.024>.

Para el ojo humano, la luz visible (LV) equivale a 400-700 nm. La pigmentación inducida por LV es más oscura y sostenida que la pigmentación inducida por UVA.

Impacto de la LV en la salud de la piel, pensando más allá de UVA y UVB: la luz visible induce estrés oxidativo, eritema, melanogénesis e hiperpigmentación. Se asocia con mayor penetración en la piel que la radiación ultravioleta (RUV).

Moléculas de LV en la piel: la profundidad de penetración de la luz visible está influida por la reflexión, dispersión y absorción mediada por la barrera física de la piel y por cromóforos en la piel (hemoglobina, melanina, queratina, bilirrubina, caroteno, lípidos, núcleos celulares y proteínas filamentosas) y el tipo de piel según la clasificación de Fitzpatrick (FST). La melanina y las queratinas son absorbentes y dispersores en la epidermis, la hemoglobina es absorbente dominante, el colágeno es dispersor en la dermis. El papel protector de los carotenoides en la piel se centra en la capacidad antioxidante de las moléculas, especialmente como extintores de especies reactivas de oxígeno (ROS).

Enfermedades/reacciones mediadas por luz visible: incluyen eritema, hiperpigmentación posinflamatoria, melasma y fotodermatosis, como porfirias, dermatitis actínica crónica, urticaria solar y erupción polimorfa lumínica. En FST I a III, la luz visible induce eritema inmediato. En personas de piel oscura se observa eritema inmediato y prolongado. La hiperpigmentación posinflamatoria se exagera y se prolonga en fototipos IV a VI por estimulación de melanocitos a través de especies reactivas de oxígeno. También se exageran el melasma y los trastornos pigmentarios faciales adquiridos.

Radicales libres y especies reactivas de oxígeno generados por luz visible y efecto en la salud de la piel: la luz visible induce la producción de citocinas proinflamatorias, metaloproteinasas de matriz y melanogénesis a través de ROS y especies de nitrógeno de hasta 50% en comparación con UVA y UVB, provocando daño al ADN, tejidos asociados con fotoenvejecimiento y melanogénesis. Los radicales libres se originan por activación de Opsin-3 (activador de sensor de melanocitos) aumentando tirosinasa y dopacromo tautomerasa.

Papel de los antioxidantes en la prevención del daño a la piel: existen antioxidantes endógenos como glutatión, ácido úrico, alfa-tocoferol, escualeno y coenzima Q que protegen contra RUV. El enfoque para la fotoprotección adicional es con el uso de antioxidantes exógenos y eliminadores de radicales libres con vitamina E, vitamina C, licocalcona A y dietilhexil siringilideno malonato. La vitamina E inhibe la producción de ROS y radicales libres cuando los lípidos se oxidan y protege fosfolípidos y ácidos grasos de las membranas celulares. La vitamina C está disminuida en pacientes con fotoenvejecimiento o fotodaño crónico, ésta puede potenciar su efecto junto a la vitamina E, limitando el daño oxidativo en la membrana celular. La licocalcona A disminuye la formación de ROS inducida por RUV y luz

visible y al activador del factor de transcripción NRF que regula genes citoprotectores. Los antioxidantes exógenos y eliminadores de radicales libres pueden complementar el sistema endógeno de la piel para la fotoprotección.

Diseño inteligente de fotoprotección de próxima generación contra daños en la piel inducidos por RUV y luz visible: para el bloqueo de luz visible se usan protectores solares con color o con antioxidantes para disminuir la generación de ROS y radicales libres. Hay filtros inorgánicos o físicos que se centran en la capacidad de minerales naturales (dióxido de titanio, óxido de cinc y de hierro) para reflejar y dispersar luz visible cuando son partículas mayores de 200 nm. Las partículas micronizadas de cinc y titanio dan menor apariencia sobre la piel, pero menor capacidad de bloqueo de luz visible. Una mezcla de antioxidantes con dietilhexil siringilideno malonato al 1 y 2% más vitamina E 0.25%, vitamina C 0.01% vía tópica sirve para disminuir el eritema en los fototipos I a III y la pigmentación en los fototipos IV a VI por luz visible y UVA-1. Se ha demostrado reducción de la hiperpigmentación inducida por luz visible con protectores solares con vitamina E y C, dietilhexil siringilideno malonato, licocalcona A y ácido glicirretínico.

Conclusión: la comprensión del papel de la luz visible en la inducción de ROS es importante para la generación de formulaciones basadas en antioxidantes que compensarían el uso de formulaciones entintadas que no son siempre cosméticamente aceptables, lo que explica la limitación en su uso.

Coria Vázquez-Silvia

Yung-Wei C, Chih-Hung L, Han-Chi T. Leukemia cutis in a medical center in southern Taiwan: A retrospective study of 42 patients (*Leucemia cutis en un centro médico en el sur de Taiwán: un estudio retrospectivo de 42 pacientes*). J Formo-

san Med Assoc 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.04.025>.

Introducción: la leucemia cutis representa la infiltración cutánea de leucocitos o sus precursores neoplásicos. En general, de acuerdo con sus características, pueden dividirse en: leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células peludas y leucemias/linfomas T adultas. Se desconoce actualmente la verdadera incidencia de la leucemia cutis. Pocos estudios han descrito el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad y su asociación con las manifestaciones clínicas y hallazgos histopatológicos.

Objetivo: describir la asociación entre las características clínicas, clasificaciones y el pronóstico entre los diferentes tipos de leucemia cutis en Taiwán.

Método: se recolectaron datos de junio de 1997 a junio de 2018, se identificaron 42 pacientes con leucemia cutis, diagnosticados con estudio histopatológico y abordaje de médula ósea y se clasificaron de acuerdo con histopatología, morfología, inmunohistoquímica y citogenética, además de correlacionar el tiempo entre el diagnóstico de leucemia cutis y muerte.

Resultados: de los pacientes recolectados 15 eran mujeres y 22 hombres. Por frecuencia, se correlacionaron con leucemia mieloide aguda un 57%, con síndrome mielodisplásico un 19% y con leucemia de células peludas y leucemias/linfomas T adultas un 12%. Con menor frecuencia se encontraron leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica y leucemia linfocítica crónica. Tres pacientes evolucionaron de leucemia mieloide crónica a leucemia mieloide aguda y posteriormente a leucemia cutis. La edad promedio de diagnóstico fue de 55.7 años. Por morfología, las lesiones más asociadas fueron

pápulas (38%), nódulos (29%), placas (16%), úlceras (10%), máculas (6%) y parches (1%); por topografía, los sitios más afectados fueron el tronco (33%), las extremidades (32%), generalizada (14%), la cara (9%), la piel cabelluda (7%), los genitales (4%) y el cuello (2%). De los pacientes estudiados, del 55 al 77% de los casos de leucemia cutis aparecieron después de leucemia sistémica, mientras que del 23 al 38% de los pacientes tuvieron leucemia cutis durante el curso de una leucemia y un 7% manifestaron leucemia cutis aleucémica (leucemia cutis previa a daño leucémico sistémico). En cuanto a supervivencia, la leucemia cutis fue indicador de mal pronóstico, ya que el 74.3% de los pacientes fallecieron en el primer año de seguimiento, a pesar de recibir tratamiento con quimioterapia o trasplante de médula ósea.

Conclusiones: la leucemia cutis puede tener un amplio espectro de manifestaciones clínicas dermatológicas, que deben correlacionarse con el contexto clínico del paciente, ya que la leucemia cutis repercute en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con esta dermatosis.

Raúl Arteaga-Pérez

Kline N, Menge TD, Hrycaj SM, Andea AA, Patel RM, Harms PW, Chan MP, Bresler SC. PRAME expression in challenging dermal melanocytic neoplasms and soft tissue tumors with melanocytic differentiation (Expresión de PRAME en neoplasias melanocíticas dérmicas desafiantes y tumores de tejidos blandos con diferenciación melanocítica). Am J Dermatopathol 2022; 44 (6): 404-410. doi: 10.1097/DAD.0000000000002128.

Introducción: el antígeno expresado preferentemente en melanoma (PRAME) es un antígeno inhibidor de la señalización del receptor de ácido retinoico, que a su vez inhibe la apoptosis, la detención del crecimiento y la diferenciación

inducidas por el ácido retinoico. Es expresado principalmente en melanoma cutáneo, melanoma ocular y en algunos tumores no melanocíticos, como cáncer de mama, neuroblastoma, liposarcoma mixoide, carcinoma renal de células claras, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer de ovario epitelial y leucemias agudas. Se ha demostrado su utilidad para la diferenciación entre melanoma y nevos benignos. El nevo penetrante profundo y el nevo azul celular son lesiones melanocíticas que pueden confundirse con melanoma debido a la alta celularidad, la coexistencia de atipia citológica (particularmente en nevo penetrante profundo) y la falta de maduración con el descenso dérmico, además, en algunas ocasiones estas lesiones se extienden de manera profunda al tejido celular subcutáneo. Además de las neoplasias melanocíticas, algunas neoplasias de tejidos blandos pueden confundirse con melanoma debido a su evidencia de diferenciación melanocítica. Los sarcomas de células claras son tumores dérmicos o de tejidos blandos que expresan marcadores melanocíticos. Una categoría tumoral adicional, los tumores de células epitelioides perivasculares, también pueden mostrar características microscópicas similares a las del melanoma y, por lo general, expresan antígenos melanocíticos específicos, como HMB-45 o Melan-A/MART-1.

Material y métodos: se realizó una búsqueda retrospectiva de los casos de nevo azul celular, nevo penetrante profundo, sarcomas de células claras, tumores de células epitelioides perivasculares, tumores limítrofes en las categorías nevo azul celular y nevo penetrante profundo, melanoma similar a nevo penetrante profundo y melanoma similar a nevo azul celular que se diagnosticaron entre los años 2013 y 2021. Se realizó inmunohistoquímica con el anticuerpo PRAME. La tinción con PRAME se clasificó según el porcentaje de melanocitos marcados: sin marcaje nuclear se calificó como 0; 1-25% de marcaje nuclear como 1+; 26-50% de marcaje

como 2+; 51-75% como 3+; $\geq 76\%$ como 4+ y se consideraron negativas o que no favorecían el melanoma PRAME de 0-3+ y positivas o compatibles con el melanoma PRAME de 4+. El patrón de referencia fue el diagnóstico anatómopatológico final utilizando una combinación de hallazgos diagnósticos histológicos, otros inmunofenotípicos y, en algunos casos, moleculares.

Resultados: se evaluaron 20 casos en la categoría general de nevo azul celular, incluida una neoplasia similar a nevo azul celular severamente atípica con características limítrofes. Todas (20/20) estas lesiones mostraron 0 (4 casos) o 1+ (16 casos) de marcaje con la tinción PRAME, clasificándose como PRAME negativo. Se evaluaron 12 lesiones en la categoría de nevo penetrante profundo. Ninguno de estos casos mostró reactividad PRAME 4+. Se observó expresión 2+ en 3 casos, mientras que el resto mostró expresión 0 (un caso) o 1+ (8 casos). Luego se evaluó la expresión de PRAME en un conjunto de melanomas dérmicos, incluidos melanomas similares a nevo azul celular (8 casos) y melanoma similar a nevo penetrante profundo (2 casos), para un total de 10 casos. En general, el 62.5% (5/8) de los melanomas similares a nevo azul celular y el 50% (1/2) de los melanomas similares a nevo penetrante profundo fueron PRAME 4+ (positivos). Posteriormente se evaluó la expresión en 9 tumores de células epitelioides perivasculares de una variedad de sitios anatómicos (viscerales y cutáneas), incluidos 4 tumores de células epitelioides perivasculares malignos y 5 benignos, observándose baja expresión de PRAME (0-2+) en el 88.9% (8/9) de las lesiones y expresión positiva (4+) en un caso de PEComa maligno. Además, el 100% (3/3) de los CCS evaluados fueron PRAME negativos (0-1+). En general, la sensibilidad de la positividad de PRAME para melanoma en toda la población de estudio fue del 60%, con especificidad del 97.7%.

Discusión: el desempeño de PRAME en lesiones melanocíticas dérmicas no se ha evaluado com-

pletamente. El estudio proporciona evidencia adicional de que PRAME es útil para la evaluación de tumores melanocíticos desafiante, ya que se incluyeron 8 neoplasias con características limítrofes (en los cuales se descartó melanoma por pruebas moleculares) y en todos los casos se encontró PRAME negativo (0-2+). En el caso de los tumores de tejidos blandos con diferenciación melanocítica se encontró que los 3 casos de sarcomas de células claras estudiados fueron negativos para PRAME, lo que fue acorde con una investigación previa de 10 casos, a su vez, 8 de los 9 casos estudiados de tumores de células epitelioides perivasculares fueron negativos para PRAME (excepto un caso de tumor de células epitelioides perivasculares maligno retroperitoneal metastásico); no se había estudiado la expresión de PRAME en este tipo de tumores previamente.

Laura Gabriela Soto-Salazar

Krueger JG, Wharton KA Jr, Schlitt T, Suprun M, Torene RI, Jiang X, Wang CQ, Fuentes-Duculan J, Hartmann N, Peters T, Koroleva I, Hillenbrand R, Letzkus M, Yu X, Li Y, Glueck A, Hasselberg A, Flannery B, Suárez-Fariñas M, Hueber W. IL-17A inhibition by secukinumab induces early clinical, histopathologic, and molecular resolution of psoriasis (*La inhibición de IL-17A por secukinumab induce alivio clínico, histopatológico y molecular temprano de la psoriasis*). *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144 (3): 750-763. doi: 10.1016/j.jaci.2019.04.029.

Introducción: la psoriasis es una enfermedad autoinmunitaria crónica caracterizada por placas cutáneas eritematosas, escamosas e hiperqueratósicas que pueden cubrir la mayor parte del cuerpo, confiriendo un estrés significativo y estigma social. La causa de la psoriasis es multifactorial, con influencias genéticas y ambientales. La investigación básica y varios ensayos clínicos han sugerido un papel patógeno

dominante en pacientes con psoriasis de IL-17. En los modelos actuales, la activación de las células de la piel produce IFN- α , IFN- γ y TNF- α proinflamatorias, que activan las células dendríticas mieloides para producir IL-12 e IL-23. Aunque la IL-12 desencadena vías proinflamatorias TH1, la IL-23 atrae, expande y polariza las células TH17 y otros leucocitos para secretar IL-17A y otras citocinas, incluidas la IL-17F y la IL-26. La IL-17A autoactiva su propia síntesis en células T, induce IL-6 proinflamatorias e IL-8/CXCL8 en la dermis y promueve la síntesis de factores mitogénicos, citocinas, quimiocinas y proteínas antimicrobianas, lo que conduce a la hiperplasia de queratinocitos. El mecanismo por el cual la hiperplasia de queratinocitos amplifica la placa y posiblemente la inflamación sistémica se ha presentado en un hipotético modelo de "alimentación hacia adelante". Los tejidos cultivados de piel humana apoyan el modelo: un papel para la diferenciación de queratinocitos y el tejido conectivo en la respuesta a la IL-17A se evidencia por el aumento de aproximadamente 10 veces en el número de genes inducidos por IL-17A en cultivos estratificados de piel humana en comparación con los cultivos monocapa de queratinocitos, en parte debido a las concentraciones más altas de los factores de transcripción proteína de unión CCAAT (C/EBP) β o C/EBP δ , que median las señales inducidas por IL-17 en la capa espinosa diferenciada y capas granulares de queratinocitos. El secukinumab es un mAAb completamente humano que inhibe selectivamente la IL-17A y demuestra una eficacia duradera en todo el espectro de tejidos afectados en pacientes con psoriasis, incluidas las uñas, la piel cabelluda, las palmas y las articulaciones.

Métodos: estudio de fase 2 de 2 partes, con distribución al azar, doble ciego y controlado con placebo de pacientes con psoriasis moderada a grave. Los pacientes de 18 años o más con psoriasis inadecuadamente controlada durante más de 6 meses se distribuyeron al azar 2:1, re-

cibieron secukinumab o placebo. Doce centros clínicos de Estados Unidos inscribieron a 36 pacientes. En la parte 1, los pacientes recibieron 300 mg de secukinumab subcutáneo o placebo durante 12 semanas; en la parte 2, todos los pacientes recibieron 300 mg de secukinumab subcutáneo hasta la semana 52. El objetivo principal fue evaluar la proporción de pacientes que lograron la reversión de la enfermedad histológica en la semana 12 con secukinumab en comparación con el placebo basándose en un sistema de puntuación histológica establecido. La eficacia clínica se correlacionó con las características histopatológicas, los recuentos celulares mediante el uso de inmunohistoquímica y los perfiles de transcripción de ARNm de muestras de biopsia de piel de placa lesional y no lesional recogidas al inicio, la semana 1 (n = 13 pacientes inscritos) o la semana 4 (n = 23 pacientes inscritos) y las semanas 12 y 52.

Resultados: se cumplió el objetivo principal del estudio: 13 de los 23 pacientes tratados con secukinumab frente a 0 de los 12 pacientes tratados con placebo lograron la reversión de la enfermedad histológica. El inicio de las respuestas PASI fue comparable a la de los estudios publicados, con reducción media de las puntuaciones basales de PASI del 78% a las 12 semanas. El secukinumab normalizó los genes transcriptores de psoriasis hacia las concentraciones basales de la muestra no lesional. Para la semana 12, el secukinumab indujo aproximadamente el 80% de normalización media de la expresión génica en la placa lesional basal y una normalización media superior al 90% en los genes MAD-3 PT. Se observaron cambios estadísticamente significativos ($p < 0.05$) en las puntuaciones de la vía dependientes de la IL-17 en las semanas 1 a 12 en comparación con los valores basales. El secukinumab redujo su objetivo: IL-17A, 6.6 veces en muestras de placas lesionales en la semana 12, así como en los productos TH17 IL-17F (6.4 veces) e IL-26 (3.6 veces). Redujo tanto

las subunidades de IL-23 (IL-23A/p19 e IL-12B/p40) de 2.3 a 3.5 veces como las subunidades del receptor de IL-23 aproximadamente 2 veces.

Discusión: los datos revelan nuevos conocimientos sobre los primeros eventos después de la inhibición de la IL-17A por secukinumab. Ya en una semana, el secukinumab causó cambios sustanciales y progresivos en cientos de transcripciones de la placa lesional acompañados de infiltrados inflamatorios reducidos, grosor epidérmico y actividad mitótica. Las reducciones tempranas en la expresión de los genes diana IL-17A inducidas en tejidos cultivados de piel humana se correlacionaron con las respuestas clínicas e histológicas en la semana 12. Por tanto, los datos sugieren que la regulación a la baja temprana de los genes de avance después de la neutralización de la IL-17A por secukinumab, en lugar de la reducción de la síntesis de IL-17A dependiente de TH17, dio resultados exitosos.

Gabriela González-Rivera

Hung Y-T, Lin S-M, Tzeng I-S, Ng CY. Optimizing surgical outcome of auricular keloid with a novel multimodal approach (Optimizando el resultado quirúrgico de cicatrices queloides con un nuevo enfoque multimodal). Sci Rep 2022; 12 (1): 1-8. doi:10.1038/s41598-022-07255-8.

Introducción: las cicatrices queloides se consideran complicaciones del proceso de curación de las heridas, con un continuo crecimiento de tejido cicatricial frente a un traumatismo menor. La oreja es una localización frecuente de esta afección, usualmente asociada con perforaciones en adolescentes o adultos jóvenes, que conlleva desfiguración y efecto psicológico en los pacientes. La escisión quirúrgica está indicada en lesiones grandes o que generen desfiguración significativa; aun así, se han reportado tasas de recurrencia de hasta el 100% cuando se realiza escisión como terapia única, por lo

que cobra importancia la introducción de terapias coadyuvantes, como son: corticosteroides intralesionales, radioterapia, terapia con presión, crioterapia, imiquimod tópico y 5 fluorouracilo intralesional. Aún así, no se ha estandarizado un tratamiento que proporcione una tasa de recurrencia baja con efectos secundarios mínimos. Los autores de este artículo presentan una terapia multimodal, consistente en enucleación quirúrgica, reconstrucción con colgajo, administración de esteroide intralesional intraoperatorio y radioterapia posoperatoria.

Métodos: se realizó un estudio retrospectivo usando la base de datos de pacientes de un centro médico de tercer nivel en Taiwán de diciembre de 2017 a mayo de 2021; incluyeron pacientes que recibieron terapia multimodal. Como variables se incluyeron: edad, sexo, tratamientos previos, clasificación clínica de queloides según clasificación de Chang-Park, tamaño y localización de las lesiones, recurrencia y tiempo de seguimiento. *Protocolo de tratamiento multimodal: Método quirúrgico:* disección de la piel superficial a la cicatriz que loide, retirando el núcleo de la cicatriz (queloidectomía), luego realizando reconstrucción con colgajo pediculado axial con el tejido adyacente. *Esteroide intralesional:* inmediatamente posterior al cierre, se administró concentración pura de acetónido de triamcinolona (40 mg/mL) en la dermis circundante en proporción al largo de la incisión (en rango de 0.1 a 0.5 mL), sin repetir la dosis posteriormente. *Radioterapia:* se realizó irradiación con rayo de electrones de 6 MeV de 15 a 18 Gy a 110 cm de la superficie, la primera fracción en las primeras 24 horas posoperatorias, las restantes dos fracciones en los 4 días consecutivos.

Resultados: se incluyeron 45 cicatrices queloides de 35 pacientes, cuya edad promedio fue de 27 años, la topografía de las cicatrices fue en el 71.1% en la hélice y en el 28.9% en el lóbulo

de la oreja, con tamaño promedio de 1.8 x 1.2 cm. En los desenlaces terapéuticos se encontró recurrencia en 3 casos, correspondientes al 6.7%, con tiempo promedio de curación de 2.4 semanas, no se identificaron casos de necrosis de colgajo, ni infección de herida quirúrgica, con tiempo de seguimiento promedio de 24 meses. Al buscar factores de riesgo asociados con recurrencia, no se encontró diferencia significativa en edad, sexo, tratamiento previo, tamaño, topografía ni clasificación clínica, la única variable con asociación fue la dosis de radiación, ya que se encontraron casos de recurrencia asociados con dosis de radiación menores a 1500 cGy ($p = 0.001$).

Discusión: nos presentan una opción terapéutica multimodal con baja tasa de recurrencia y pocas complicaciones asociadas. El manejo de las cicatrices queloides ha sido un reto por las tasas de recurrencia, que se reporta con un intervalo del 45 al 100% posterior a tratamiento quirúrgico solo. El manejo conjunto de cirugía con esteroides intraoperatorios y posoperatorios ha logrado reportes de recurrencias desde 9.5 al 33% y, en caso de asociar cirugía a radioterapia, las tasas de recurrencia son del 4 al 19%. En la propuesta de asociación multimodal, se explica que los esteroides inhiben migración de fibroblastos activados e inducen vasoconstricción que reduce la respuesta inflamatoria, la radioterapia restablece el balance entre degradación y síntesis de colágeno mediado por expresión de genes de matriz extracelular; al asociar estas dos terapias se logra un efecto adicional del esteroide que es inhibir la reprogramación celular de las células resistentes a radioterapia. Además, no causan los efectos adversos de la administración crónica de esteroides, como atrofia cutánea, telangiectasias, cambios pigmentarios, necrosis y ulceración.

Conclusión: se presentó el enfoque multimodal como alternativa, logrando baja tasa de recurrencia y complicaciones mínimas. Este nuevo

enfoque en una sola sesión es un tratamiento seguro y efectivo para el manejo de cicatrices queloides en la oreja.

Juan David Dufflart-Ocampo

Vargas-Mora P, Morgado-Carrasco D. Uso de la espironolactona en dermatología: acné, hidradenitis supurativa, alopecia femenina e hirsutismo. Actas Dermosifiliogr 2020; 111 (8): 639-49.

Introducción: la espironolactona es un antagonista sintético del receptor de la aldosterona, con propiedades mineralocorticoides y antiandrogénicas, por lo que podría ser de utilidad en enfermedades asociadas con hiperandrogenismo, como el acné, la alopecia androgénica de patrón femenino, el hirsutismo y la hidradenitis supurativa debido a su perfil de seguridad y bajo coste.

Papel de los andrógenos en la piel: los andrógenos regulan diversos procesos relacionados con el recambio cutáneo, crecimiento de folículos pilosos, proliferación de glándulas sebáceas, producción de sebo y la embriogénesis. En la piel se producen andrógenos *de novo* a partir de colesterol o de precursores suprarrenales o gonadales circulantes debido a la densidad de los receptores androgénicos y sus interacciones a nivel de las células basales y los sebocitos, así como papilas dérmicas, la vaina radicular externa del folículo piloso, las glándulas sudoríparas, el endotelio vascular, las células musculares lisas y los queratinocitos.

Mecanismo de acción y farmacocinética de la espironolactona: las propiedades antiandrogénicas de la espironolactona radican en su competencia frente a la testosterona y dihidrotestosterona por la unión a los receptores de andrógenos, principalmente cuando se cuenta con altas concentraciones de testosterona y de dihidrotes-

tosterona, puesto que en otros contextos podría tener un efecto agonista parcialmente débil.

Indicaciones aprobadas, efectos adversos y toxicidades: en dermatología, no existen indicaciones aprobadas; sin embargo, se ha prescrito fuera de indicación en acné, hirsutismo, hidradenitis supurativa y alopecia androgénica de patrón femenino. En general, la espironolactona es bien tolerada y sus principales efectos adversos dependen de la dosis; el principal efecto adverso es la irregularidad menstrual que se observa en el 15 al 30%, lo que deberá ser controlado con anticonceptivos orales de tercera y cuarta generación o un dispositivo intrauterino, asimismo, se evidencia sensibilidad mamaria, disminución de la libido, mareos, náuseas, cefalea, poliuria y fatiga en el 5% de las pacientes. En el caso del embarazo, la espironolactona es categoría C y se ha demostrado su excreción en la leche materna; sin embargo, los riesgos son mínimos para el lactante. Por otro lado, no se ha demostrado que se asocie con retraso en la maduración sexual del feto femenino y feminización del feto masculino durante el desarrollo de la vía urogenital (semanas 6-14) en humanos, únicamente en ratas.

Espironolactona en acné: la espironolactona juega un papel importante como parte del tratamiento del acné, ya que actúa inhibiendo la producción de sebo, la proliferación de sebocitos y favorece la disminución de las lesiones, lo que no guarda relación con las concentraciones de andrógenos séricos, sino más bien con la concentración de los andrógenos locales. Se cuenta con evidencia de la administración de espironolactona frente a la de tetraciclinas, ambos fármacos podrían tener efectividad clínica similar e incluso relacionarse con disminución de días de administración de antibióticos sistémicos hasta en 83 días ($p < 0.001$).

Espironolactona en hidradenitis supurativa: la hidradenitis supurativa se considera una enfer-

medad inflamatoria crónica de etiopatogenia poco clara y aparentemente multifactorial que se caracteriza por oclusión del folículo piloso, inflamación y posterior vaciamiento de queratina y bacterias en la dermis circundante, induciendo una respuesta quimiotáctica mediada por neutrófilos y linfocitos, ocasionando desregulación del sistema inmunitario y destrucción de la unidad pilosebácea; todo lo cual se encuentra en estrecha relación con factores hormonales, en los que destaca la producción de andrógenos, ya que éstos generan acantosis intrafolicular, queratosis y taponamiento. No existe suficiente evidencia de la administración de espironolactona en hidradenitis supurativa. En estudios que incluyen alrededor de 150 pacientes se evidencia disminución del número de lesiones a los 3 meses y del dolor asociado con la hidradenitis supurativa a los 6 meses, con la administración de espironolactona a dosis de 100 a 200 mg al día.

Espironolactona en alopecias femeninas: debido a que la alopecia androgénica de patrón femenino se manifiesta habitualmente en mujeres posmenopáusicas y puede afectar de manera más temprana a individuos con hiperandrogenismo, se considera una estrecha relación entre esta afección y las concentraciones de andrógenos en individuos genéticamente predispuestos, lo que condiciona que los receptores de andrógenos estén especialmente sensibilizados para unirse a los andrógenos circulantes, aun con concentraciones circulantes normales, por lo que la espironolactona juega un papel importante para su manejo debido a su efecto antiandrogénico. Los autores refieren haber administrado

espironolactona asociada a minoxidil tópico a mujeres mayores de 30 años a dosis iniciales de 50 mg al día, para luego de una o dos semanas aumentar a 100 mg al día, sin requerir habitualmente dosis superiores, durante un periodo de 3 a 24 meses, con adecuada respuesta; sin embargo, en el caso de la alopecia frontal fibrosante no existe suficiente evidencia para justificar su administración.

Espironolactona en el hirsutismo: el hirsutismo se caracteriza por el crecimiento de pelos terminales siguiendo un patrón masculino en áreas sensibles a andrógenos en las que el folículo piloso cuenta con elevada actividad de la 5-alfa reductasa, de forma independiente a las concentraciones de andrógenos séricos, teniendo como principal causa el síndrome de ovario poliquístico en el caso de las mujeres. La espironolactona tuvo similar efectividad que la flutamida y la finasterida para el tratamiento de esta afección, en la que además se demostró que los efectos de la espironolactona incrementan si se asocia con anticonceptivos orales o finasterida.

Conclusiones: el acné, la hidradenitis supurativa, la alopecia androgénica de patrón femenino y el hirsutismo constituyen afecciones de origen multifactorial, en las que el efecto androgénico es uno de los pilares esenciales, por lo que la espironolactona, diurético ahorrador de potasio con efecto antiandrogénico, de bajo costo y buen perfil de seguridad, puede ser de utilidad en el manejo de estos padecimientos, principalmente en el acné femenino.

Thalia Gabriela Jaramillo-Salazar