

## Resúmenes bibliográficos

**Floristán-Muruzábal U, Gamo-Villegas R, Pampín-Franco A et al.** Combined *in vivo* reflectance confocal microscopy and digital dermoscopy for follow up of patients at high risk of malignant melanoma: A prospective case series study. (Combinación *in vivo* de microscopía de reflectancia confocal y dermatoscopia digital para el seguimiento de pacientes con alto riesgo de melanoma maligno: un estudio prospectivo de serie de casos). *J Dermatol.* 2017; 44: 681-689.

El diagnóstico temprano es la estrategia más eficaz para mejorar el pronóstico en melanoma, cualquier información extra puede ayudar a lograr este objetivo. La evaluación de cambios en las lesiones mediante el empleo de dermatoscopia digital (DD) para el seguimiento de los pacientes con múltiples nevos melanocíticos atípicos permite el reconocimiento de un melanoma en evolución «sin rasgos característicos».

La microscopía de reflectancia confocal (MRC) es una técnica diagnóstica, no invasiva y de segunda línea que permite la evaluación de la piel con una resolución casi histológica con buena sensibilidad y especificidad, especialmente si se utiliza para lesiones pigmentadas difíciles de diagnosticar.

El objetivo de este estudio fue analizar los cambios dermatoscópicos y las características con MRC en pacientes con diagnóstico equívoco de melanoma, detectados por dermatoscopia para evaluar la implementación rutinaria de MRC en el seguimiento de pacientes con alto riesgo de desarrollar melanoma.

Se evaluaron 78 pacientes (33 mujeres, 45 hombres, edad media 44 años) con alto riesgo de desarrollar melanoma por un periodo de 22 meses. Se empleó una combinación de fotografía corporal total (FCT) y dermatoscopia digital (FotoFinder; TeachScreen, Bad Birnbach, Germany). Se tomaron en cuenta las lesiones melanocíticas con evidencia clínica o dermatoscópica de atipia y se registraron al inicio del estudio, a los tres, seis y 12 meses. Las demás lesiones se evaluaron mediante un dermatoscopio DermLite (DD) de mano (3 Gen LLC, Dana Point, CA, EUA). Estas últimas no se registraron, a menos que presentaran cambios estructurales.

Para la escisión de la lesión se tomaron en cuenta los siguientes criterios: (I) aparición de una nueva lesión sospechosa evidenciada en la FCT; (II) detección de signos sugestivos de melanoma en la evaluación manual con dermatoscopio de lesiones no registradas; y (III) cambios microscópicos significativos, detectados con el monitoreo DD (crecimiento asimétrico, variación en la distribución del pigmento, aumento en el número de colores, red atípica, velo azul-blanco, patrón vascular atípico, puntos o glóbulos, estrías irregulares, manchas irregulares, estructuras de regresión, áreas sin estructuras ni crisálidas).

Previo a la extirpación de cada lesión se realizó una valoración con MRC mediante un aparato VivaScope 1500 (MAVIG, Munich, Alemania), utilizando un láser diodo de 830 nm con una potencia máxima de 20 mW, resolución lateral de 1-2 lm y axial de 3-5 lm para observar del estrato córneo a la dermis papilar.

Se analizaron 87 lesiones, la mayoría ubicadas en la espalda (53.3%), extremidades (23.3%), abdomen (11.1%), área pectoral (8.9%) y glúteos 1.1%. De éstas, 11 resultaron melanomas confirmados histológicamente. La evaluación dermatoscópica del seguimiento reveló una asociación significativa entre melanoma y

asimetría en dos ejes ( $p = 0.035$ ). El crecimiento y otros cambios en la estructura o el color no difieren significativamente entre los nevos y los melanomas. Se detectaron células pagetoides generalizadas en 100% de los melanomas, con densidad celular mayor de 5 células/mm ( $p < 0.001$ ), con células redondas, irregulares y pleomórficas ( $p = 0.003$ ). El análisis de la capa basal mostró atipia celular en 100% de los melanomas contra 40.9% de los nevos ( $p < 0.001$ ). La presencia de estructuras tipo «hoja» se asoció de manera significativa a malignidad ( $p < 0.001$ ). Veintitrés punto siete por ciento resultaron benignas, con presencia de células dendríticas pagetoides, con densidad celular menor de 5 células/mm.

El empleo de MRC permitió realizar un diagnóstico preciso de melanoma en 10 de 11 casos (90.9%). El restante fue clasificado como nevo displásico. Cuarenta y seis lesiones (52.8%) en las que la MRC no reveló ninguna atipia fueron sometidas a cirugía innecesariamente. Los hallazgos histológicos y por MRC se correlacionaron en 94.25% ( $j = 0.782$ , intervalo de confianza de 95%, 0.601-0.963), permitiendo distinguir entre lesiones benignas y malignas.

Al inicio de este trabajo no se detectaron diferencias dermatoscópicas entre nevos atípicos y melanoma; sin embargo, durante el seguimiento se logró realizar una detección oportuna. En general las lesiones benignas melanocíticas permanecen sin cambios, mientras que los melanomas se modifican, por lo que el seguimiento de pacientes con lesiones sospechosas es crucial.

En conclusión, este estudio sugiere claramente el uso de MRC como método de segunda línea en el diagnóstico de un probable melanoma; no obstante, se requieren investigaciones más amplias.

Ana Karla Díaz Noriega, R4D.

**Yun CH, Yun JH, Baek JO et al.** Demodex mite density determinations by standardized skin surface biopsy and direct microscopic examination and their relations with clinical types and distribution patterns. (Determinación de la densidad de *Demodex* mediante biopsia de superficie estandarizada y examen por microscopía directa y su relación con las formas clínicas de presentación y distribución de patrones). *Ann Dermatol.* 2017; 29: 137-142.

### Introducción

*Demodex (D) folliculorum* reside en los folículos pilosos y *D. brevis* en el infundíbulo de las glándulas sebáceas. Ambos se consideran patógenos cuando aumentan su densidad a > 5 ácaros por cm<sup>2</sup> o cuando penetran en la dermis, a lo cual se denomina demodicidosis.

Existen dos métodos para medir la densidad del *Demodex*: biopsia de superficie estandarizada (BSE) y el examen por microscopía directa (EMD). El objetivo de este estudio fue comparar los resultados empleando ambos métodos, relacionándolos con el cuadro clínico y el patrón de distribución de las lesiones.

### Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en el que participaron 35 pacientes, los cuales fueron clasificados en cuatro grupos con

base en el tipo de afectación: aquéllos con pitiriasis *folliculorum*, tipo rosácea, tipo acné y perioral y se clasificaron de acuerdo con tres patrones de distribución: difuso, zona U y zona T.

Se marcó 1 cm<sup>2</sup> en la mejilla de cada paciente y se realizó una biopsia de superficie utilizando una cinta adhesiva y cianoacrilato durante un minuto. Para el examen directo se extrajo el contenido folicular de 1 cm<sup>2</sup> de piel con un sacacomedones. Se observaron las muestras con aumentos de 40 y 100x.

Los datos se analizaron con un sistema SPSS versión 15.

## Resultados

En general la demodicidosis predominó en mujeres (28, 80%), en contraste con los hombres (7, 20%). La edad media de presentación fue de 43.5 años. El tipo clínico más frecuente fue la pitiriasis *folliculorum* 57%, seguido del tipo rosácea 37.1%, perioral 2.9% y tipo acné 2.9%. La prevalencia de distribución más frecuente fue la difusa 42.9%, en la zona U 37% y en la zona T 20%.

El EMD identificó una densidad de ácaros > 5 cm<sup>2</sup> en 25 pacientes (80%), en contraste con la BSE (13 pacientes, 37%; p = 0.02), lo que hace evidente la mayor eficacia y utilidad de dicho examen.

El EMD resultó también superior para identificar los tipos clínicos, excepto en el tipo rosácea, en el que la BSE fue más efectiva.

## Discusión

La BSE tiene limitaciones; en primer lugar, no incluye el contenido total del folículo para su análisis; en segundo, la calidad de la muestra tomada depende de muchos factores y generalmente, la muestra debe repetirse dos o más ocasiones para evitar falsos positivos.

El EMD requiere muestras de pápulas o pústulas y es más invasiva y dolorosa que la BSE; sin embargo, permite la observación de porciones más profundas del folículo, así como la identificación adecuada tanto del *D. folliculorum* como del *brevis*, en contraste con la BSE que sólo permite identificar al *D. folliculorum*.

Los autores sugieren que el EMD es el método más apropiado para la medición de la densidad del *Demodex*, especialmente en el patrón difuso, tipo clínico rosaceiforme.

Yuriko Calderón Ponce de León, R2D.

**Gkalpakiotis S, Arenbergerova M, Gkalpakioti P et al. Impact of adalimumab treatment on cardiovascular risk biomarkers in psoriasis: results of a pilot study. (Impacto del adalimumab en los biomarcadores de riesgo cardiovascular en psoriasis: resultados de un estudio piloto). J Dermatol. 2017; 44: 363-369.**

La psoriasis (P) es una dermatosis crónica e inflamatoria mediada por el sistema inmunológico. Se le asocia a las siguientes comorbilidades: obesidad, hiperglicemia, dislipide-mia, hipertensión arterial, enfermedad inflamatoria intestinal crónica y depresión. Los pacientes con P tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad cardiovascular. Se ha demostrado que la terapia con adalimumab (A) mejora la función endotelial y la rigidez de las arterias en pacientes con P de moderada a severa.

La hipótesis de que la terapia con anti-FNT- $\alpha$  tiene un efecto benéfico en la ateroesclerosis es cada día más fuerte. En un estudio de cohorte con 29 pacientes tratados por seis meses con A se observó una mejoría estadísticamente significativa (p = 0.008) en la sensibilidad a la insulina, así como disminución de los niveles de la proteína de unión al retinol 4, la cual está relacionada con ateroesclerosis subclínica y con el grosor de la capa íntima de los vasos sanguíneos.

Este estudio se basó en la determinación de niveles de seis biomarcadores asociados a ateroesclerosis en pacientes con P de moderada a severa. Se tomaron niveles basales de los mismos en el plasma y después de 12 semanas de iniciado el tratamiento con A y se compararon con individuos sanos. Los biomarcadores que se midieron fueron IL-22, VCAM-1, E-selectina, proteína C reactiva, complejo antigenético oxLDL- $\beta$ 2GPI y LDL oxidado.

Se incluyó un total de 21 pacientes con P de moderada a severa. La edad promedio fue de 43 años, nueve hombres y 12 mujeres, 15 con tabaquismo positivo, IMC con una media de 25.6 y PASI con una media de 25.5. Después de tres meses se calculó nuevamente el PASI, el cual tenía una media de 1.1. La E-selectina y la IL-22 disminuyeron con el tratamiento de forma estadísticamente significativa, igualmente se encontró disminución en la PCR, aunque no en forma estadísticamente significativa; mientras que el oxLDL- $\beta$ 2GPI, el LDL oxidado y la VCAM-1 incrementaron sus niveles, aunque esto no fue estadísticamente significativo comparado con el grupo control, debido a que se sabe que después de un tratamiento con anti FNT- $\alpha$  se incrementa el peso, con un aumento en la síntesis de LDL por el hígado. No se observó ninguna relación entre el PASI y los niveles de los biomarcadores estudiados.

## Conclusión

Los pacientes con P mostraron altos niveles de biomarcadores relacionados con ateroesclerosis cuando se compararon con sujetos sanos. Después de 12 semanas en tratamiento con A los niveles de E-selectina e IL-22, así como el PASI, disminuyeron en forma estadísticamente significativa, por lo cual se concluye que con este tratamiento no sólo disminuyen los signos de P, sino que además se reduce el riesgo cardiovascular. Los limitantes de este trabajo fue el número de pacientes, así como el seguimiento a corto plazo. Se requieren otros estudios de seguimiento para corroborar lo anterior.

Paulina Corona Castillo, R3D.

**Elbendary A, Xue R, Valdebran M et al. Diagnostic criteria in intraepithelial pagetoid neoplasms: a histopathologic study and evaluation of select features in Paget disease, Bowen disease, and melanoma *in situ*. (Criterios diagnósticos en neoplasias intraepiteliales pagetoïdes: estudio histopatológico y evaluación de características específicas en enfermedad de Paget, enfermedad de Bowen y melanoma *in situ*). Am J Dermatopathol. 2017; 39: 419-427.**

## Introducción

Las neoplasias pagetoïdes son lesiones caracterizadas histológicamente por la presencia de células atípicas grandes, pálidas, dispersas y distribuidas a lo largo de la epidermis. Las tres prin-

cipales son: enfermedad de Paget (mamaria y extramamaria), enfermedad de Bowen (CEC *in situ*) y el melanoma *in situ*.

Al presentar características histopatológicas en común, es necesario recurrir a correlación clínico-histológica e incluso solicitar estudios de extensión como la inmunohistoquímica para realizar un diagnóstico definitivo.

El objetivo principal del presente artículo fue describir los patrones histológicos característicos de cada una de las patologías ya señaladas.

## Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional con 432 especímenes de biopsia, el cual no incluyó la revisión de expedientes. Se obtuvieron piezas de cada una de las enfermedades previamente mencionadas y cada una fue analizada por cinco dermatopatólogos expertos, tomando en cuenta ocho criterios:

1. El tipo de estrato córneo (laminar, compacto, mixto, ulcerado, cubierto de costras, paraqueratosis compacta, alternancia de para- y ortoqueratosis, etcétera).
2. Degeneración o aplastamiento de la membrana basal.
3. Presencia de células atípicas intactas en el estrato córneo.
4. Presencia de células intraepidérmicas grandes y atípicas con un citoplasma anofílico. El tamaño fue determinado por el diámetro total de las células, más que por el tamaño de su núcleo.
5. Presencia de células atípicas con citoplasma claro a nivel de epidermis.
6. Ubicación de células pagetoides atípicas dentro de la epidermis.
7. Presencia de células disqueratósicas dentro de la epidermis.
8. Transición identificable entre las células atípicas y los queratinocitos circundantes.

## Análisis estadístico

El manejo de datos y análisis se realizó mediante el sistema SPSS versión 21;  $\chi^2$  y prueba exacta de Fisher para comparar entre grupos. Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron significativos.

## Resultados

Se analizaron 432 casos. No se encontraron diferencias significativas entre la enfermedad de Paget mamaria y extramamaria. La comparación entre los casos de enfermedad de Paget, Bowen pagetoide y melanoma *in situ* sí mostraron diferencias significativas.

En la enfermedad de Paget se observó un estrato córneo con más ortoqueratosis que en la enfermedad de Bowen, en la que fue posible apreciar alternancia de orto- y paraqueratosis. En el melanoma *in situ* el estrato córneo «en red de canasta» fue más frecuente. El «aplastamiento» de queratinocitos basales por las células neoplásicas fue más frecuente en 40% de los casos de enfermedad de Paget, aunque notablemente ausente en la enfermedad de Bowen y detectado en un solo caso de melanoma *in situ*. Las células atípicas en el estrato córneo se detectaron en 28.5% en la enfermedad de Paget, comparado contra 11.1% en la enfermedad de Bowen. No se observaron en ningún caso

de melanoma *in situ*. La presencia de células grandes con citoplasma anofílico fue significativamente mayor en la enfermedad de Paget (84.7%), 32.6% en la enfermedad de Bowen y 5.6% en el melanoma *in situ*. La enfermedad de Paget mostró células atípicas cerca de la membrana basal en 34%, cerca del estrato basal en 59% y sólo 4.9% mostró cercanía con el estrato córneo. La transición entre las células atípicas claras y los queratinocitos circundantes estuvo ausente en todos los casos de melanoma *in situ* y en 60.4% de la enfermedad de Paget, pero estuvo significativamente presente en la enfermedad de Bowen (98.6%). Las células disqueratósicas estuvieron ausentes en melanoma *in situ*.

## Conclusión

En este estudio se establecieron los criterios histológicos predictivos para diferenciar las distintas neoplasias pagetoides intraepidérmicas. Un análisis cuidadoso de dichos criterios puede disminuir la utilización de inmunohistoquímica y reducir costos.

Natalia Rossiere Echazarreta, R3D.

Pardo LM, Li WQ, Hwang SJ et al. Genome-wide association studies of multiple keratinocyte cancers. (Estudios de asociación genética en tipos de cáncer queratinocíticos múltiples). *PLoS One*. 2017; 12: e0169873.

El cáncer queratinocítico incluye los carcinomas basocelular y epidermoide. Ambos comparten factores de riesgo, tratamiento y pronóstico similares.

Entre los factores de riesgo se conocen la radiación ultravioleta, fenotipos cutáneos I y II, género masculino y recientemente la detección de mutaciones en los genes supresores PTCH1, PTCH2 en los pacientes con síndrome de nevo basocelular.

Son escasos los estudios para tratar de determinar la asociación entre distintos polimorfismos en un solo nucleótido (PUSN) y cáncer queratinocítico, por lo cual los autores de este artículo diseñaron un estudio retrospectivo que incluye pacientes con cáncer queratinocítico como grupo control, con el objetivo de incrementar la posibilidad de identificar variantes genéticas asociadas a una mayor susceptibilidad en el desarrollo de cáncer queratinocítico múltiple.

Se incluyeron genotipos de pacientes provenientes de tres diferentes cohortes: Nurses' Health Study (NHS), NHS II y del estudio de cohortes de Harvard. El trabajo se llevó a cabo en dos fases utilizando un modelo de regresión logística tomando en cuenta el genotipo, la edad al momento del diagnóstico, el género y las variantes de los principales PUSN identificadas previamente, ajustando los mismos parámetros en función del valor de  $p$ .

Los autores no encontraron asociaciones entre PUSN y el cáncer queratinocítico múltiple; sin embargo, observaron que algunas variantes de carcinoma basocelular identificadas previamente sí se relacionan con cáncer queratinocítico múltiple y sugieren que para identificar más genes deben realizarse más protocolos que incluyan un mayor número de pacientes.

María Julia Garza Zúñiga, R2D.

Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M et al. Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. (Anti-interleucina-31,

**un anticuerpo receptor A para la dermatitis atópica). *N Engl J Med.* 2017; 376: 826-835.**

En la dermatitis atópica (DA) el prurito tiene un efecto negativo en la calidad de vida de los pacientes, ya que su intensidad afecta directamente el bienestar psicosocial del enfermo. Aunque los antihistamínicos vía oral se recetan con frecuencia para el tratamiento de este padecimiento, éstos tienen muy poco o ningún efecto antipruriginoso. Por ello se requieren opciones de tratamiento para este síntoma que posean un buen perfil de seguridad y sean fáciles de administrar.

La interleucina 31 participa en el mecanismo fisiopatológico de la DA y el prurito. El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad y eficacia de nemolizumab (N), un anticuerpo humanizado contra el receptor A de la interleucina 31 en el tratamiento de la DA.

En este artículo se reportan los hallazgos de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con placebo, realizado en 216 adultos entre 18 y 65 años de edad, con DA refractaria a tratamiento tópico con inhibidores de calcineurina y esteroides que tuvieran al menos un puntaje de 10 en la escala que mide el índice por área y severidad del ecema (EASI).

Se les administró N a dosis de 0.1-2.0 mg/kg por vía subcutánea cada cuatro semanas por 12 semanas.

Durante el ensayo se permitió a los pacientes usar emolientes y tratamientos localizados; aquéllos que no mejoraron en el ecema y prurito se les permitió usar un esteroide tópico de rescate después de la cuarta semana.

## Resultados

A la semana 12, los cambios en el EASI fueron -23, -42.3 y -40.9% respectivamente en los grupos que recibieron N, contra -26.6% del grupo placebo ( $p < 0.01$  para todas las comparaciones).

Estos resultados nos demuestran que N aplicado en dosis mensuales disminuye significativamente el prurito en pacientes con DA de moderada a severa.

*Elizabeth González Palacios, R2D.*

**Yamazaki N, Kiyohara Y, Uhara H et al. Efficacy and safety of nivolumab in Japanese patients with previously untreated advanced melanoma: a phase II study. (Eficacia y seguridad del nivolumab en pacientes japoneses con diagnóstico de melanoma avanzado sin tratamiento previo, un estudio fase II). *Cancer Sci.* 2017; 108: 1223-1230.**

## Antecedentes

El tratamiento del melanoma recurrente o en estadios avanzados es un reto. La administración de dacarbazine ha sido el tratamiento estándar para este tipo de cáncer por muchos años; sin embargo, los resultados no han sido satisfactorios. Por tal motivo, ha sido necesario buscar otras opciones terapéuticas como las terapias blanco que actúan a nivel del sistema inmunológico. Se sabe que las células cancerígenas en melanoma pueden evadir el sistema inmunológico bloqueando la activación de linfocitos T, mediante la expresión exagerada de ligandos para el receptor de muerte programada tipo 1 (PD-1). El nivolumab (N) es un anticuerpo monoclonal, inhibidor de PD-1 que bloquea las señales inhibi-

torias en células T. Es un tratamiento prometedor para mejorar la respuesta inmunológica antimelanoma y en consecuencia, la calidad de vida de los pacientes.

## Método

Se realizó un ensayo clínico de un solo brazo, abierto, multicéntrico, fase II para investigar la eficacia y seguridad de N en pacientes japoneses con diagnóstico de melanoma en estadios avanzados sin tratamiento previo. Se incluyeron pacientes de 20 años o más con diagnóstico histopatológico confirmado, sin tratamiento previo y en estadio III-IV o, por el contrario, con recurrencias con una calificación de 0 o 1 en la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) con una supervivencia de al menos tres meses y con buena función orgánica. Al menos un tumor tenía que ser evaluado por imagen utilizando las guías RECIST 14 días antes del comienzo del estudio. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: historia de hipersensibilidad a otros tratamientos con anticuerpos, radiación o resección previa; imposibilidad para realizar estudio genético para detectar la mutación BRAF; melanoma con tumores primarios en esófago o recto; doble cáncer presente, excepto aquéllos resecados completamente (carcinoma basocelular, carcinoma epidermoide estadio I, carcinoma intraepitelial, carcinoma de mucosas o cáncer superficial de vejiga) u otros tipos de cáncer sin recurrencia por cinco años; enfermedad pulmonar intersticial o fibrosis pulmonar. A todos los pacientes se les realizó biopsia para análisis genético. La mutación BRAF V600 se detectó con PCR.

El estudio consistió en tres etapas: el cribado o *screening*, la intervención y el seguimiento postratamiento. Los pacientes elegidos recibieron N intravenoso a dosis de 3 mg/kg cada dos semanas en ciclos de seis semanas; se suspendió su administración hasta que la enfermedad progresara o hasta desarrollar datos clínicos de toxicidad severa. Los criterios para suspender el tratamiento fueron los siguientes: respuesta completa basada en las guías RECIST, excepto en pacientes con recurrencia anticipada; progresión de la enfermedad basada en RECIST sin que se esperara mayor beneficio clínico; síntomas clínicos que indicaran progresión de cáncer; enfermedad pulmonar intersticial grado 2 o más relacionada con N; efectos adversos grado 3 o más, en los que no se pudiera descartar relación con el tratamiento, dolor ocular, disminución de la agudeza visual o algún otro efecto adverso que no fuera reversible con tratamiento tópico.

Los tumores fueron evaluados al final de un régimen de seis semanas para determinar si el tratamiento debía continuarse. La etapa de seguimiento comenzaba cuando se suspendía el tratamiento o cuando no se iniciaba nuevo ciclo.

Para medir la eficacia se solicitaron imágenes del tumor utilizando tomografía computarizada o resonancia magnética al inicio, al final de cada ciclo de tratamiento durante los primeros nueve ciclos, al momento de suspender el tratamiento y al día 28 del seguimiento. Las imágenes se usaron para clasificar la respuesta en cuatro categorías.

La seguridad del empleo de N se midió registrando los efectos adversos y evaluando los signos vitales con un electrocardiograma de 12 derivaciones, así como con un examen físico completo.

## Resultados

Se incluyeron 24 pacientes de nueve centros en el periodo de mayo a octubre de 2014. Se excluyó a un paciente, quedando

sólo 23, de los cuales 17 suspendieron el tratamiento (nueve por progresión de la enfermedad, cuatro por empeoramiento de la enfermedad y cuatro por decisión del médico). A todos se les dio seguimiento por largo tiempo.

Cincuenta y ocho punto tres por ciento ( $n = 14$ ) fueron hombres, el promedio de edad fue de 63 años, la mayoría presentaba melanoma recurrente 87.5% ( $n = 21$ ) y 18 pacientes (75%) presentaron mutación BRAF de tipo salvaje. Al final sólo seis pacientes recibieron el tratamiento a la fecha del corte.

Se administraron 23 dosis de N con una duración promedio de 11.9 meses y con un seguimiento promedio de 18.8 meses.

La eficacia fue evaluada por un comité de radiología independiente y por el investigador de forma separada. En ambas evaluaciones se obtuvieron resultados similares. El mejor resultado se observó en dos pacientes (8.7%) con respuesta completa al tratamiento, seis pacientes (26.1%) presentaron una respuesta parcial y siete (30.4%) mostraron estabilización de la enfermedad con un porcentaje de control de 65.5%. El promedio de pacientes con una sobrevida a 18 meses fue de 56.5%, por lo que no se alcanzó la mediana de supervivencia calculada. La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 5.9 meses con un IC de 90%. Se observó una disminución en el diámetro del tumor diana en más de la mitad de los pacientes. La tasa de respuesta a 12 meses calculada por el método de Kaplan Meier fue de 71.4%.

Se reportaron efectos adversos en 22 pacientes (91.7%), incluyendo aquéllos grado 3 o más en cinco pacientes (20.8%). De éstos, 20 (83.3%) se relacionaron con el tratamiento. No ocurrió ningún deceso durante el estudio. Los efectos adversos más comunes fueron desarrollo de vitílico (nueve pacientes, 37.5%) y prurito (seis pacientes, 25.0%). Se reportaron serios efectos adversos relacionados con el tratamiento en tres pacientes, incluyendo colitis, alteraciones en las funciones hepática y renal, así como derrame pleural. Dos pacientes suspendieron el tratamiento por dichos efectos adversos.

Se realizó un análisis por subgrupos en pacientes con mutación BRAF; como ya mencionamos, 17 pacientes (73.9%) mostraron mutación BRAF de tipo salvaje; la proporción de respuesta fue de 23.5% (IC 90%, 11.0, 43.3) en estos pacientes, comparados con 66.7% de aquéllos que presentaron sólo mutación BRAF (IC 90%, 34.7, 88.3). Ningún grupo alcanzó la respuesta de supervivencia calculada; en pacientes con mutación BRAF de tipo salvaje fue de 4.2 meses y los pacientes con mutación BRAF no alcanzaron dicha respuesta. En cuanto a los efectos adversos, éstos se reportaron sólo en cinco pacientes con mutación BRAF de tipo salvaje.

Se realizó un estudio *a posteriori* para identificar algunas posibles asociaciones de la eficacia de N. Se encontró que la tasa de respuesta en pacientes con niveles elevados de DHL fue de 28.6%, comparada con 37.5% en pacientes con niveles normales. Por otro lado, 66.7% de los pacientes que desarrollaron vitílico respondieron adecuadamente, comparados con 14.3% sin vitílico. En general los pacientes con DHL normal o vitílico presentaron una tasa mayor de supervivencia.

## Discusión

Los inhibidores de PD-1 han sido probados en diferentes estudios clínicos y han demostrado ser efectivos en el tratamiento de tipos de cáncer avanzados o refractarios, incluyendo carcinoma renal, pulmonar, cáncer de ovario, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, así como melanoma.

En este estudio se demostró que la eficacia de N en melanoma previamente tratado o recurrente fue buena y clínicamente más beneficiosa que la dacarbazine en este tipo de población.

El perfil de seguridad de N fue similar al observado en otros estudios fase III ya realizados. Todos los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron considerados tratables mediante una detección oportuna y terapia adecuada, por lo que es bien tolerado.

También se comparó el uso de N en pacientes con mutación BRAF de tipo salvaje y aquéllos con la mutación simple. Se demostró que es efectivo tanto en pacientes con mutación BRAF de tipo salvaje como quienes no la presentaron, incluso se observó mejor tasa de respuesta y supervivencia en aquéllos con mutación BRAF de tipo salvaje; sin embargo, el tamaño de la muestra fue insuficiente para mostrar resultados estadísticamente significativos. Se ha reportado que en pacientes con mutación BRAF el curso clínico tiende a ser más agresivo y resistente a quimioterapia, por lo que el empleo de N puede ser una opción prometedora para estos pacientes.

Altos niveles de DHL en sangre tienden a asociarse a menores tasas de supervivencia en pacientes con melanoma metastásico, la misma tendencia se observó en este estudio. En forma paradójica, algunos pacientes con DHL elevada mostraron adecuada respuesta a N.

En cuanto a los efectos adversos relacionados con el tratamiento, el vitílico fue uno de ellos. Se sabe que es posible presentar este tipo de efectos inmunológicos con los inhibidores de PD-1.

Las limitaciones del estudio fueron el tamaño pequeño de la muestra, así como la falta de un grupo control; sin embargo, los resultados fueron similares a los publicados en otros estudios. La proporción de pacientes con respuesta completa o parcial al tratamiento fue de 30% con N solo, por lo que la terapia combinada con algún otro agente empleado como inmunomodulador podría ejercer mayor efecto terapéutico benéfico.

En conclusión N a dosis de 3 mg/kg una vez a la semana o cada dos semanas es tolerable con buena respuesta antitumoral en pacientes japoneses con melanoma previamente tratado o recurrente, sin importar si presentaron o no mutación BRAF.

Karla López Ortiz, R2D.

**Lockwood DN, Darlong J, Govindharaj P et al. AZALEP a randomized controlled trial of azathioprine to treat leprosy nerve damage and type 1 reactions in India: Main findings. (AZALEP: ensayo clínico controlado aleatorizado de azatioprina para tratar daño neural por lepra y reacciones leprosas tipo 1 en la India: hallazgos principales).** *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11: e0005348.

Las reacciones leprosas ocurren en 30% de los casos dimorfos de lepra; pueden presentarse antes, durante y después del tratamiento. Son reacciones inmunológicas de tipo celular (Th1) que clínicamente se manifiestan por lesiones dermatológicas y neuritis que ocasionan la pérdida de la función sensitiva y motora de los nervios.

El tratamiento más utilizado son los ciclos con corticoesteroides sistémicos, con los cuales se observa mejoría en las lesiones dermatológicas, aunque con menor respuesta en la afección neurológica. La azatioprina (A) es un fármaco inmunosupresor que se metaboliza a mercaptopurina por la enzima tiopurina metiltransferasa y provoca inhibición de células T.

## NÚMERO DE SEMANAS

		2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	24	36	48
Brazo 1 (n = 87)	MPD	40 mg	35 mg	30 mg	25 mg	20 mg	20 mg	15 mg	15 mg	10 mg	5 mg	Placebo	Placebo	Placebo
	Azatioprina	Placebo												
Brazo 2 (n = 86)	MPD	40 mg	35 mg	30 mg	25 mg	20 mg	20 mg	15 mg	15 mg	10 mg	5 mg	Placebo	Placebo	Placebo
	Azatioprina	50 mg	Placebo	Placebo	Placebo									
Brazo 3 (n = 88)	MPD	40 mg	35 mg	30 mg	25 mg	20 mg	20 mg	15 mg	15 mg	10 mg	5 mg	Placebo	Placebo	Placebo
	Azatioprina	50 mg	Placebo											
Brazo 4 (n = 84)	MPD	40 mg	35 mg	30 mg	25 mg	20 mg	20 mg	15 mg	15 mg	10 mg	5 mg	Placebo	Placebo	Placebo
	Azatioprina	50 mg												

Se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego para probar la eficacia de la A en el tratamiento de la reacción leprosa tipo 1.

El estudio fue realizado en cuatro hospitales del norte de la India. Se incluyeron 345 pacientes con reacción leprosa tipo 1 sin tratamiento previo. Todos fueron tratados con medicamento y/o placebo vía oral durante 48 semanas:

Como evaluación principal se utilizó la escala de reacción clínica combinada (*combined clinical reaction severity score CCS*) en su medición basal y final, la cual combina mediciones de sensibilidad y fuerza muscular.

Se dio un seguimiento estrecho a los pacientes para distinguir reacciones adversas o exacerbación del cuadro. Se incrementó la dosis de metilprednisolona en los pacientes con recurrencia de lesiones cutáneas durante las primeras 20 semanas del tratamiento o se mantuvo por más tiempo y aquéllos que empeoraron después de suspender la metilprednisolona, recibieron un nuevo ciclo de 12 semanas. En total 66 pacientes necesitaron dosis extra de metilprednisolona, por lo que se realizó un análisis con intención a tratar en 279 pacientes y un análisis por protocolo en 134 pacientes, ambos con resultados similares.

Se observó que 76% de los pacientes tuvieron mejoría al final del estudio, 22% no presentaron cambios y 1.1% empeoraron. La diferencia entre las mediciones de la escala CCS basal y final en todos los brazos fue estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ), pero sin mostrar diferencia entre los grupos con y sin A, lo que indica que la mejoría se debe a la metilprednisolona y la azatioprina no la modifica.

La tasa de recurrencia fue de 37% sin diferencias entre los grupos, lo que sugiere que la A tampoco la disminuye.

El único cambio significativo entre los grupos fue que la pérdida sensorial mostró mejoría cuando se utilizó A por 48 semanas ( $p = 0.0002$ ), por lo que se sugiere que podría tener un efecto benéfico en la función sensorial.

Se retiraron del estudio 52 pacientes de 345 por desarrollar efectos adversos, la anemia fue la principal causa que afectó más a los pacientes con A (aumentando el riesgo por la combinación con dapsona). Entre otras causas se mencionan síntomas gastrointestinales e infecciones; alteraciones en la función renal y hepática; tres pacientes por desarrollo de eritema nudoso y cuatro por embarazo.

Fallecieron cuatro pacientes durante el estudio, los cuales se encontraban en tratamiento con A y metilprednisolona. Tres muertes se atribuyeron a la presencia de comorbilidades exacerbadas por el uso de estos fármacos y la cuarta por causa no determinada.

Con este estudio, los autores concluyen que añadir A al tratamiento no mejora la escala de CCS, que los hallazgos observados se atribuyen al empleo de corticoesteroides y que incluso los efectos adversos pueden incrementarse significativamente. Se recomienda aplicar un régimen terapéutico sin dapsona cuando se utilice A debido al riesgo incrementado de desarrollar anemia.

Hacen falta estudios más amplios destinados a comprender los mecanismos de inflamación involucrados en la lepra que nos ayuden a desarrollar nuevas terapéuticas que los regulen, así como ensayos que determinen e identifiquen el tiempo óptimo para lograr la curación con el empleo de corticoesteroides, ya que posiblemente las lesiones cutáneas puedan ser tratadas con ciclos más cortos (12 semanas) que las reacciones neurológicas.

Melanie Marmolejo Chavira, R2D.