

Resúmenes bibliográficos

Abbott LM, Magnusson RS, Gibbs E, Smith SD. Smartphone use in dermatology for clinical photography and consultation: current practice and the law. (Uso de teléfonos inteligentes en dermatología para fotografías clínicas y consulta: la práctica actual y la ley). *Australas J Dermatol*. 2018; 59: 101-107.

Introducción

Los teléfonos inteligentes pueden cambiar la forma en que los médicos capturan y comunican información clínica, en particular en especialidades altamente visuales como Dermatología y Cirugía Plástica. La facilidad y rapidez con la que se pueden usar para transmitir imágenes clínicas y datos de pacientes, tienen el potencial de mejorar el acceso oportuno a la atención especializada, la educación de los residentes, así como de realizar un protocolo de clasificación «triage» eficiente de los pacientes. Sin embargo, el aumento en el uso de los teléfonos inteligentes también conlleva riesgos potenciales relacionados con la privacidad del paciente, la seguridad y los estándares de la profesión médica.

Encuestas anteriormente realizadas sobre el uso clínico de teléfonos inteligentes han indicado que el consentimiento, la documentación y la seguridad de los datos a menudo se manejan de mala manera. Sin embargo, estas encuestas están limitadas, ya que se realizaron a dermatólogos australianos con un tamaño de muestra pequeño. En otros países las implicaciones legales, el sistema educativo, así como las opciones tecnológicas y de almacenamiento de las imágenes clínicas pueden variar.

Métodos

En abril de 2016, dermatólogos australianos recibieron una invitación para participar en una encuesta anónima de 24 preguntas en la que se utilizó la plataforma SurveyMonkey. Se les preguntó por sus razones y métodos para capturar, transmitir y almacenar imágenes clínicas de pacientes, si se obtuvo consentimiento o no, el grado de confianza depositado en la información proporcionada a través de los teléfonos inteligentes por los médicos de primer contacto que les pedían opinión y, finalmente, si conocían las reglas y políticas actuales de su lugar de trabajo.

Los datos categóricos fueron analizados con χ^2 y los datos ordinales con la prueba Kruskal-Wallis o con U de Mann-Whitney.

Resultados y discusión

Se obtuvieron 101 respuestas de dermatólogos y residentes de Dermatología en Australia, los resultados indicaron que el uso de teléfonos inteligentes en dermatología es muy común y tiene beneficios; sin embargo, se necesita desarrollar políticas para permitir su uso de acuerdo con las obligaciones legales y profesionales.

Debido a que la formación en Dermatología de las escuelas de Medicina es insuficiente, los médicos generales, los médicos urgenciólogos, los médicos pasantes y los pacientes pueden beneficiarse de un acceso temprano al asesoramiento especializado de un Dermatólogo, esto a través de la transferencia de información que incluya fotografías e información clínica complementaria, esta última puede ser verbal o escrita.

Estudios previos sugieren que la tele dermatología tiene el potencial de mejorar la clasificación «triage» de los pacientes en la consulta general y en el entorno hospitalario, lo que podría llevar a una revisión especializada para casos urgentes, una reducción de ingresos inapropiados en el hospital y un alta más temprana.

La profesión dermatológica también se beneficia de esta práctica, más de 75% de los que trabajan en el sector público informaron haber recibido fotografías clínicas y, aproximadamente, 60% de todos los encuestados informaron que tomaron fotografías para enviarlas a otros dermatólogos y así obtener otra opinión. La capacidad de buscar subespecialistas o segundas opiniones tiene el potencial de mejorar el manejo del paciente y la educación de los dermatólogos en todas las etapas de su formación.

Variaciones entre el sector público y privado: los dermatólogos que trabajan en el sector público tienden a tomar y recibir imágenes clínicas a través de un teléfono inteligente con mayor frecuencia, en comparación con los que trabajan en el sector privado.

Variaciones según los años de experiencia en dermatología: los dermatólogos jóvenes, con menos de cinco años de experiencia, suelen utilizar sus teléfonos inteligentes con mayor frecuencia para tomar y enviar imágenes clínicas en comparación con los dermatólogos con más años de experiencia. Esto puede ser explicado porque los profesionales jóvenes tienen mejor disposición a adoptar nuevas tecnologías.

Responsabilidad: no existen políticas con respecto a si la toma, almacenamiento y reenvío de fotografías clínicas es lo suficientemente confiable como para permitir que los médicos se fíen de los teléfonos inteligentes, en lugar de llevar a cabo la revisión presencial del paciente. Sin embargo, se aconseja que los médicos primero consideren si una consulta basada en la tecnología es apropiada según las circunstancias, y que se valore si es necesaria o no la exploración física directa.

Cuando la revisión presencial del paciente no es posible, una fotografía de alta calidad puede proporcionar valor clínico a la consulta, aunque es importante considerar si la imagen captura con precisión el color, la textura, la profundidad o el marco apropiado de la dermatosis.

El dermatólogo tiene la obligación de realizar una adecuada historia clínica y exploración física, por lo tanto, las fotografías complementan y no sustituyen la comunicación con el paciente o con el médico remitente.

De los profesionales encuestados, 45% usan las fotografías clínicas para valorar al paciente en lugar de revisarlo físicamente al menos una vez al mes, esto da lugar a riesgos legales y profesionales. La mayoría de los encuestados se comunicó a través de llamadas con el médico remitente para que les brindaran un contexto clínico adecuado.

La negativa a responder solicitudes de asesoramiento a través de los teléfonos inteligentes en situaciones urgentes, podría ocasionar retraso en la atención del paciente.

Mantener registros adecuados: las fotografías clínicas forman parte del expediente clínico y es obligación del dermatólogo mantenerlo completo. El acceso a las imágenes clínicas permite monitorear el progreso del paciente y es un método preciso para

capturar los hallazgos clínicos. Sólo 51% de los encuestados se aseguró de que las fotografías se transfirieran al archivo del paciente, esto es importante porque la mayoría de los residentes deben rotar por varios hospitales, por lo que cualquier fotografía que no se haya cargado en el expediente clínico no será accesible para los otros profesionales de la salud.

Consentimiento: menos de un tercio de los encuestados reportaron haber realizado algún consentimiento para la captura, transmisión y almacenamiento de fotografías en el registro médico. Es recomendable obtener y documentar de forma rutinaria el consentimiento informado antes de tomar cualquier fotografía.

Privacidad: las obligaciones legales, éticas y profesionales para mantener la privacidad y confidencialidad del paciente, incluidas las fotografías clínicas, surgen de acuerdo a los códigos de ética profesional.

Las prácticas de seguridad de teléfonos inteligentes adoptadas por los encuestados en general fueron inadecuadas, ya que la mayoría mantenía las fotografías clínicas almacenadas en sus teléfonos celulares. Los profesionales deben tomar medidas razonables para garantizar que la privacidad y la confidencialidad estén protegidas contra violaciones.

Políticas: menos de la mitad de los encuestados había leído las políticas respecto a las fotografías clínicas de sus hospitales.

Educación: la mayoría de los dermatólogos desean recibir educación sobre el uso seguro de teléfonos inteligentes.

Conclusión

El uso de teléfonos inteligentes con fines clínicos es una práctica común entre los dermatólogos, es probable que estas prácticas continúen, especialmente entre los dermatólogos jóvenes con mayores conocimientos de tecnología. El conocimiento de los potenciales riesgos que tienen los dermatólogos con respecto a las fotografías clínicas es importante, y se requiere educación adicional, políticas, prácticas y recursos apropiados para el manejo de las fotografías clínicas que protejan adecuadamente a los pacientes, a los profesionales y a la reputación de la profesión.

Adriana Ramírez Rico, R1D.

Cassius C, Le Buanec H, Bouaziz JD, Amode R. Biomarkers in adult dermatomyositis: tools to help the diagnosis and predict the clinical outcome. (Biomarcadores en dermatomiositis del adulto: herramientas que ayudan al diagnóstico y predicen el desenlace clínico). J Immunol Res. 2019; 2019: 9141420.

La dermatomiositis (DM) es una enfermedad autoinmune que afecta principalmente la piel, músculos y pulmones. En más de 50% de los pacientes las lesiones en la piel preceden al involucro muscular; además, están fuertemente asociadas con un amplio rango de cánceres. Los biomarcadores más importantes son los anticuerpos específicos de miositis; sin embargo, otras moléculas se han estudiado y podrían ser usadas para seguir la actividad de la enfermedad o predecir el pronóstico del paciente. El propósito de este artículo es revisar los biomarcadores que podrían ser empleados para el diagnóstico, pronóstico o conducta terapéutica en DM.

Material y métodos

Se identificaron estudios relevantes sobre biomarcadores asociados a DM antes del 1° de mayo del 2018, en MEDLINE y Cochrane; la búsqueda se restringió a artículos en inglés. Los estudios incluyeron casos con diagnóstico probable o definitivo de DM por criterios de Bohan y Peter, y el Centro Europeo Neuromuscular; así como diagnóstico de dermatomiositis amiofasciitis (DMAC) basado en Sontheimer y estudios que compararan DM con un grupo de control sano. Se excluyeron opiniones de expertos, reportes de caso y cartas.

Resultados

Anticuerpos. *Anti-TIF1* (factor transcripcional intermedio) asociado clínicamente con las características clásicas en piel, poiquilodermia y malignidad. Prevalencia en DM 7-30% y 22-30% en DM paraneoplásica. Sensibilidad y especificidad para DM paraneoplásica 78 y 79%, respectivamente. *Anti-MDA5* (gen asociado a diferenciación de melanoma) anticuerpo asociado significativamente con enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva (RP-ILD), su prevalencia es 6-26%. Pequeñas cohortes señalan que su título podría predecir recaídas o resultado del tratamiento. Un metaanálisis encontró sensibilidad, especificidad y área bajo la curva (ABC) de 0.83, 0.86 y 0.87 para anti-MDA5 con RP-ILD. Además, se ha relacionado con úlceras en la piel, pápulas palmares y manos de mecánico. *Anti-NXP-2* (anti-MJ) reconoce la proteína de matriz nuclear 2 que participa en la regulación transcripcional. Se describió en un inicio en DM juvenil. Prevalencia de 1.6-30%, asociado con erupción cutánea severa, calcinosis, disfagia, debilidad muscular, mayor riesgo de neoplasia y en menor medida con enfermedad pulmonar intersticial (ILD). Los niveles se correlacionan con la evaluación global del médico VAS (escala visual análoga), VAS muscular y VAS cutánea. Además, en un análisis longitudinal disminuyó e, incluso, desapareció durante la remisión clínica. *Anti-Mi-2*, su blanco son componentes del nucleosoma, prevalencia 4-45%, no sólo está asociado con las características clásicas en piel de DM, sino también con un riesgo bajo de ILD y cáncer, con una buena respuesta al tratamiento con esteroides y de buen pronóstico. *Anti-SAE*, su objetivo son modificadores similares a la ubiquitina, prevalencia 1-8%, asociado con DMAC inicialmente, controversial si se asocia a ILD y cáncer. *Anti-ARS* (aminoacil RNAt sintetasa), existen 8 subtipos: Jo1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, Zo y Ha; la miositis está asociada con anti-Jo1, anti-EJ y anti-PL7, se observan manifestaciones de la piel en DM en pacientes con anti-Jo1, antiEJ, antiPL-7 y antiPL-12. La mayoría de pacientes con estos anticuerpos desarrollan ILD y podría ser de buen pronóstico.

Citocinas. *IL-18* puede ser usada como marcador pronóstico, se presentan niveles bajos en sobrevivientes de ILD, disminuye significativamente después del tratamiento en sobrevivientes y se incrementa en no sobrevivientes. *IL-15* está elevada en PM/DM y parece estar más alta en el periodo activo de la enfermedad; en biopsias disminuye después del tratamiento. *IL-17* se encuentra elevada en etapas tempranas de DM. *IL-6* se eleva en ILD y se correlaciona positivamente con VAS global, ferritina y PCR. *IL-23* significativamente elevada en etapas tempranas. *IL-27* se eleva en ILD y se correlaciona con CPK alta. *IL-35* se correlaciona positivamente con ferritina, con MYOACT (escala visual análoga de la actividad de la enfermedad en miositis) y con la evaluación

global del médico; también se halló sobreexpresada en biopsias de pacientes con DM y PM. *TNF- α* está más alto en ILD y se correlacionó con actividad de la enfermedad en DM. *LIGHT* (receptor de linfotóxina) se encontró elevada en DM-ILD y aún más alta en RP-ILD vs ILD crónica. *BAFF* (factor activador del LcB) se correlacionó levemente con los puntajes de actividad de la enfermedad cutánea, muscular y global, disminuyó después del tratamiento; en biopsias de DM también se incrementó su expresión en músculo lesionado CD4+ y CD19+. *HMGB1* (proteína de alta movilidad asociada a patrones moleculares de daño) se encuentra elevada en pacientes como PM/DM + ILD, además con mal pronóstico (HR = 2.1, p = 0.023). *IFN tipo 1* se correlacionó con la actividad de la enfermedad y con CDASI (índice de severidad cutánea por área en DM). Además, *IFN- α* más elevado en pacientes con anti-MDA5 + ILD y también en DMAC con ILD. *IL-15*, *IL-17*, *IL-23*, *IL-27* y *TNF- α* no son biomarcadores fáciles de medir. *IL-35*, *IFN tipo 1* y *BAFF* se correlacionan con puntajes clínicos. *IL-18* e *IL-6* podrían usarse como marcadores pronósticos de respuesta al tratamiento y mortalidad, respectivamente.

Quimiocinas. *IL-8* se encontró elevada en DM y DMAC con anti-MDA5 o anti-ARS + ILD, correlacionando con actividad de la enfermedad. De manera similar *CXCL10* y *CCL2* están elevadas en DM y DMAC, se correlacionan con la actividad clínica y pueden emplearse como marcadores de respuesta al tratamiento y supervivencia, respectivamente.

Biometría hemática. *Relación neutrófilo/linfocito (RNL)* evalúa el estado inflamatorio, elevado en pacientes con DM + ILD, asociado con VAS global y mortalidad. *Granulocitos de baja densidad*, pacientes con DM e ILD tienen 2.7 veces más porcentajes elevados que sujetos con sólo DM. *VSG*, pacientes con DM y un nivel basal > 30 mm/h tienen una mortalidad más elevada, principalmente relacionada con insuficiencia respiratoria, > 35 mm/h se ha asociado con la presencia o desarrollo de una neoplasia, y niveles persistentemente elevados predicen resistencia al tratamiento. Los biomarcadores de una biometría hemática son útiles y más baratos; RNL y VSG, aunque inespecíficos, pueden ser herramientas valiosas para seguir respuesta al tratamiento y predecir la mortalidad. *Otros marcadores séricos:* CPK y troponina deberían medirse rutinariamente para el diagnóstico de DM y seguimiento de actividad de la enfermedad. También resulta adecuado medir ferritina, ya que tiene valor pronóstico. *KL-6 (glicoproteína tipo mucina)* se correlaciona con ILD y SP-D (proteína surfactante D) elevada en DM con ILD, ambos parecen ser biomarcadores prometedores en el tratamiento de EPI relacionada a DM.

Conclusión

Esta revisión subraya los marcadores que influyen en la patogénesis de DM y pueden ser empleados como seguimiento de la enfermedad. Sin embargo, muchos de los resultados reportados deben ser validados en estudios internacionales más grandes.

Ana Karen Romero Guzmán, R2D.

Maillet F, Wolff D, Soria A et al. Factors associated with relapses among patients treated for acute urticaria. (Factores asociados a recaída entre pacientes tratados por urticaria aguda). J Dermatol. 2019; 46: 383-388.

La urticaria se define como una enfermedad caracterizada por el desarrollo de ronchas, angioedema o ambas, puede ser clasificada por su duración en: aguda (< 6 semanas) y crónica (> 6 semanas); o por su etiología en: espontánea o inducible, dependiendo si existe o no un factor desencadenante evidente. Las guías de tratamiento para la urticaria aguda incluyen ciclos cortos de glucocorticoides; sin embargo, su uso ha resultado controversial, pues diversos estudios han demostrado una reducción significativa en la duración de la sintomatología cuando se agrega un esteroide sistémico al tratamiento con antihistamínico; no obstante, no se han realizado estudios de seguimiento para valorar recaídas o complicaciones a largo plazo. Por lo anterior, el objetivo del presente artículo es determinar los factores asociados a la recaída en pacientes que presentaron urticaria aguda.

El diseño del estudio fue observacional retrospectivo, se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico confirmado de urticaria que ingresaron al centro de referencia de urticaria parisino de la Academia de Hospitales Públicos Saint-Antoine, entre enero de 2015 y junio de 2017. Quienes participaron en el estudio fueron aquéllos que cumplieron el criterio de inclusión, sin importar si la urticaria fue espontánea o inducible; se excluyeron pacientes con diagnóstico de angioedema aislado, aquéllos con anafilaxia, angioedema por bradicinina, aquéllos que recibieron corticosteroides, antihistamínicos o inmunomoduladores por vía oral cinco días previos a la consulta y que contaran con diagnóstico de urticaria crónica. Los expedientes fueron revisados por un médico experto en el diagnóstico de urticaria, el cual no conocía el objetivo del estudio, pero estuvo en búsqueda de datos demográficos (edad, sexo, comorbilidades), manifestaciones clínicas (posible detonante, presencia de ronchas, edema y/o comezón) y tratamiento (antihistamínicos y/o corticosteroides). El objetivo primario del estudio fue la recaída después de siete días y el objetivo secundario la recaída después de ocho semanas. El análisis estadístico para comparar el estado basal de los pacientes se hizo utilizando la prueba χ^2 y t de Student dependiendo si se trataba de variables categóricas o continuas, respectivamente. Para identificar las variables asociadas a la recaída se utilizó el modelo de regresión logística y el valor de p menor a 0.05 fue considerado como estadísticamente significativo.

En total, se encontraron 881 pacientes con diagnóstico de urticaria aguda, de los cuales sólo 184 participaron en el estudio. La media de edad fue de 42 años, la mayoría fueron mujeres (66%) y se logró identificar algún factor contribuyente en 35% del total. En cuanto a tratamiento, 102 pacientes recibieron corticosteroides y 167 recibieron antihistamínicos, entre estos grupos no existieron diferencias significativas relacionadas con la recaída. La mayoría de los médicos que indicaron tratamiento durante la primera consulta fueron urgenciólogos, de los cuales 68% inició con corticosteroides. El 46% de los pacientes estudiados sufrió una recaída antes de los siete días y 91% la presentó después de seis semanas. En el análisis multivariado, la administración de corticosteroides se identificó como factor independiente asociado a recaídas antes de siete días. La media de seguimiento fue de 26 meses, en los cuales la urticaria persistió en 66% de los pacientes estudiados, 44% recibió tratamiento, de los cuales 40% fue con antihistamínico y sólo 9% recibió corticosteroides de manera intermitente.

El presente estudio encontró que el uso de corticosteroides se asoció de manera significativa a la recaída en pacientes con urticaria aguda, la razón de momios calculada indicó que aquellos pacientes que recibieron este tratamiento tenían un riesgo dos veces mayor de presentar recaída antes de los siete

días, en comparación con aquéllos que no los recibieron. El uso registrado de corticosteroides como tratamiento de la urticaria aguda asimila el uso reportado en la bibliografía internacional; por ejemplo, en Estados Unidos la prevalencia es de 48%, mientras que este estudio lo encontró en 55% de los pacientes estudiados; sin embargo, predomina más su uso en pacientes que presentaron anafilaxia, aunque no existe nivel de evidencia alto en la literatura que apoye su uso en dicho padecimiento. El principal hallazgo de este estudio fue identificar como factor de riesgo independiente, para la recaída en menos de siete días, la administración de corticosteroides en pacientes con diagnóstico de urticaria aguda. Existen diversos reportes en la literatura en donde los pacientes presentan mejoría después de la administración de tratamiento con corticosteroide y/o antihistamínico; sin embargo, dichos estudios cuentan con limitantes como son el tiempo de seguimiento y el uso de escalas no validadas para evaluar la mejoría de los pacientes. La principal limitante del presente estudio es que no estuvo diseñado para demostrar causalidad y tampoco se tomaron en cuenta la dosis ni la duración del tratamiento; no obstante, el alto número de pacientes y la alta prevalencia del uso de corticosteroides otorga fuerza al trabajo realizado. Finalmente, se puede concluir que es necesario diseñar un estudio prospectivo aleatorizado, que sea capaz de demostrar la eficacia y no inferioridad del tratamiento con antihistamínico en comparación con el uso de corticosteroides para el tratamiento de pacientes con urticaria aguda.

Porras Zamora Brenda Mariel, R2D.

Snast I, Reiter O, Hodak E et al. Are biologics efficacious in atopic dermatitis? A systematic review and meta-analysis. (¿Los biológicos son eficaces en la dermatitis atópica? Una revisión sistemática y metaanálisis). *Am J Clin Dermatol*. 2018; 19: 145-165.

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es un trastorno inflamatorio pruriginoso crónico de la piel. Aunque la mayoría de los pacientes tienen una enfermedad leve que puede controlarse con agentes tópicos, un subgrupo presenta una enfermedad grave que requiere terapia sistémica como ciclosporina, metotrexato, mofetil micofenolato y azatioprina, con uso limitado debido a sus efectos secundarios; razón por la que sigue habiendo una necesidad insatisfecha de terapias sistémicas seguras y eficaces.

La patogenia de la DA se centra en la disfunción de la barrera y alteración en las respuestas inmunitarias en varios ejes, incluida la célula T-helper (Th) 2, Th17, Th22 y Th1; por ellos se ha considerado el uso de productos biológicos para mejorar la terapéutica de la DA.

En esta revisión sistemática y metaanálisis se intentan actualizar y ampliar las revisiones anteriores, así como evaluar la eficacia de todas las terapias biológicas disponibles para el tratamiento de la DA mediante el uso de puntuaciones de gravedad de la DA validadas.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis de los estudios que evaluaron a pacientes con DA tratados con productos

biológicos. La búsqueda se llevó a cabo sin límite de fechas en mayo del 2017 con PubMed, con el registro de ensayos en curso de los Institutos Nacionales de la Salud de EUA, con el Registro Central de Ensayos Controlados de Cochrane y con la Base de datos de los ensayos del Recurso Global para Eccema (GREAT).

Se incluyeron estudios en inglés de todos los diseños, estudiando a pacientes de todas las edades con un diagnóstico médico de DA y de al menos ocho semanas de evolución.

El resultado primario fue la respuesta del Área de Eccema y el Índice de Gravedad (EASI)-75, mientras que los resultados secundarios fueron SCORAD-75, EASI-50, SCORAD-50, evaluación global del investigador 0/1, cambio en la respuesta desde el inicio y eventos adversos.

Resultados

La búsqueda arrojó 2,135 citas, con 23 estudios elegibles para revisión después del proceso de exclusión. Los estudios elegibles incluyeron 13 ensayos controlados aleatorizados y 10 estudios observacionales, con un total de 3,773 pacientes.

Se disponía de evidencia de alta calidad para dupilumab, nemolizumab y ustekinumab; también se evaluaron otros seis agentes biológicos: omalizumab, lebrikizumab, tralokinumab, receptor de linfopoyetina estromal tímica, infliximab y rituximab.

Dupilumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad compartida del receptor de IL-4/13, mostró datos de eficacia favorables en estudios de alta calidad con 55% de los pacientes que recibieron 300 mg cada una o dos semanas, alcanzando el EASI-75 en las semanas 12-16, 3.3 veces más que el placebo. **Nemolizumab**, un anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-31, tuvo respuestas similares EASI-75 con placebo; sin embargo, mejoró significativamente el prurito. **Lebrikizumab**, anticuerpo monoclonal humanizado que actúa sobre IL-13 soluble, demostró respuestas superiores a EASI-50 en comparación con placebo (RR 1.3, IC de 95% 1.04-1.7). Mientras que **tralokinumab**, también un anticuerpo monoclonal neutralizante de IL-13 humano, obtuvo respuestas superiores a SCORAD-50 versus placebo. **Omalizumab** y **ustekinumab** no encontraron superioridad comparable con el placebo. Por otra parte, el **receptor de linfopoyetina estromal tímica**, **infliximab** y **rituximab** carecieron de pruebas adecuadas de eficacia. Todos los medicamentos tenían un perfil de seguridad comparable al del placebo.

Discusión

Esta revisión sistemática y metaanálisis resumen la evidencia actualizada sobre la eficacia de las terapias biológicas disponibles en el tratamiento de la DA.

Sólo dupilumab mostró datos de eficacia favorables en estudios de alta calidad. En comparación con los agentes no biológicos sistémicos disponibles, el dupilumab mostró una mejoría aparentemente similar con respecto al inicio en las puntuaciones de SCORAD, a diferencia de la ciclosporina [54-62% vs 42-88%] y respuestas superiores comparadas con azatioprina (39%) y metotrexato (39%).

Dado que existe una gran heterogeneidad en el estudio y en las características a nivel del paciente en todos los ensayos, se necesitan estudios comparativos para llegar a conclusiones confiables. La falta de ensayos controlados aleatorizados y el uso de resultados variables fueron parte de las limitaciones de este estudio.

Conclusiones

Dupilumab es el único agente biológico que proporciona un efecto clínico significativo en el alivio de los signos de DA moderada a grave, según estudios de alta calidad. Nemolizumab, lebrikizumab y tralokinumab pueden ser eficaces, pero se necesitan estudios adicionales. Bloquear el eje Th2 parece ser preferible al bloqueo de otros. No se revelaron problemas de seguridad importantes en estos estudios; sin embargo, la mayoría fueron a corto plazo y muchos no tenían suficiente poder para captar efectos secundarios menos comunes o tardíos.

Se necesita un seguimiento a largo plazo para aclarar la seguridad de los medicamentos para estos agentes, y se necesitan ensayos controlados aleatorizados futuros de alta calidad con un periodo de seguimiento más prolongado para consolidar las conclusiones del estudio.

Daniela Marin Rivera, R2D.

Lee YW, Won CH, Jung K et al. Efficacy and safety of PAC-14028 cream: a novel, topical, nonsteroidal, selective TRPV1 antagonist in patients with mild to moderate atopic dermatitis: a phase IIb randomized trial. (Eficacia y seguridad de la crema PAC-14028: novedoso, tópico, no esteroideo, antagonista selectivo TRPV1 en pacientes con dermatitis atópica leve a moderada: estudio aleatorizado fase IIb). *Br J Dermatol*. 2019; 180: 1030-1038.

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica recurrente caracterizada por prurito intolerable, daño en la barrera epidérmica y lesiones eccematosas. La prevalencia en niños es de 15 a 30% y en adultos de 2 a 10% en países industrializados.

Se han utilizado tratamientos tópicos, entre ellos corticoesteroides e inhibidores de calcineurina, los cuales han sido el pilar para la DA; sin embargo, los corticosteroides tienen múltiples efectos adversos como atrofia en el sitio de aplicación, fenómeno de rebote, prurito, sensación de quemazón y riesgo teórico de malignidad. Debido a esto ha surgido el interés por nuevos blancos de tratamiento como son los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE-4) e inhibidores de la cinasa de Janus (JAK). Crisaborole, un inhibidor de PDE-4, no ha mostrado diferencia significativa en la respuesta clínica. Los inhibidores de JAK tienen efectos secundarios como inmunosupresión e infecciones de vías aéreas superiores.

El receptor de potencial transitorio V1 (TRPV1), se expresa en nervios sensoriales, queratinocitos, células dendríticas y sebocitos. El antagonista selectivo de TRPV1, PAC-14028 (Asivatrep), ha demostrado efectos antipruríticos, mejoramiento de la función de barrera y supresión de la inflamación, bloqueando la secreción de neuropéptidos y suprimiendo citocinas de linfocitos Th2.

Métodos

Se realizó un estudio clínico aleatorizado, doble ciego fase IIb, en tres centros de la República de Corea entre octubre de 2015 y julio de 2016, se incluyeron hombres y mujeres de 19 a 70 años con diagnóstico de DA, de acuerdo a los criterios de Hanifin y Rajka, con 5% o más de superficie corporal afectada y un IGA (*Investigator's Global Assessment*) de dos (leve) o tres (moderado).

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1:1) para tres grupos de tratamiento (PAC-14028 0.1, 0.3 y 1%) y un grupo control con crema vehículo. Durante ocho semanas de tratamiento los pacientes aplicaron una capa fina de crema dos veces al día en áreas con involucro de DA, se les permitió utilizar emolientes en zonas sin DA. Las evaluaciones se llevaron a cabo antes de iniciar el tratamiento, a la semana uno, tres, seis y ocho.

Eficacia y seguridad de las evaluaciones: la variable primaria de eficacia fue la tasa de éxito del IGA, definido como el porcentaje de pacientes con IGA de cero o uno a la semana ocho. La variable secundaria de eficacia incluyó el SCORAD (*Scoring of Atopic Dermatitis*) y el EASI (*Eczema Area and Severity Index Score*). La tolerabilidad y seguridad se evaluaron con los reportes de efectos adversos, estudios de laboratorio, electrocardiogramas, signos vitales y exploración física.

Resultados

Se evaluaron 194 pacientes, los cuales fueron asignados aleatoriamente en uno de los siguientes cuatro grupos: crema PAC-14028 0.1% (n = 49), 0.3% (n = 48), 1.0% (n = 49) y crema vehículo (n = 48). En total 193 pacientes recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado, 18 pacientes discontinuaron el tratamiento prematuramente [PAC-14028 crema 0.1% (n = 4), 0.3% (n = 4), 1.0% (n = 5) y crema vehículo (n = 5)] y 175 completaron el tratamiento.

A la semana ocho, la proporción de pacientes que alcanzó el objetivo del tratamiento, basado en el IGA, fue significativamente mayor en pacientes con crema PAC-14028 0.1% (21.3% p = 0.012), 0.3% (27.7% p = 0.017) y 1.0% (38.3% p < 0.001) comparados con el grupo control con crema vehículo (4.2%). El grupo que recibió crema PAC-14028 1.0% mostró una mejoría significativa comparada con el grupo control.

Seguridad: la crema PAC-14028 mostró un perfil de seguridad favorable, con una incidencia de efectos adversos PAC-14028 0.1% de 6.3%, PAC-14028 0.3% de 12.5%, PAC-14028 1.0% de 16.3% y 18.8% para la crema vehículo. Todos los efectos adversos fueron considerados de leves a moderados, no se encontraron anomalías en las pruebas de laboratorio, signos vitales, electrocardiogramas o exploración física.

Discusión

En este estudio clínico fase IIb, el antagonista TRPV1 PAC-14028 aplicado tópicamente en concentración de 0.1%, 0.3% y 1.0% mostró mejoría significativa en los signos y síntomas de pacientes con DA, comparado con el vehículo control. Además, el tratamiento con la crema al 1.0% se asoció con una disminución en el prurito y mejoría en la calidad del sueño.

Es importante señalar que los efectos adversos reportados en los grupos con crema PAC-14028 fueron similares a los encontrados en el grupo control; sin embargo, nuestro estudio tiene limitaciones debido al tamaño de muestra relativamente pequeño, la falta de comparación directa con corticoesteroides tópicos, inhibidores de calcineurina tópicos o Crisaborole, además de la necesidad de realizar la evaluación en pacientes pediátricos.

Conclusión

La crema PAC-14028 es una prometedora opción de tratamiento para pacientes con DA leve a moderada, esto basado en su

tolerabilidad y eficacia en la sintomatología. De acuerdo a estos resultados es necesario realizar un estudio fase III para evaluar la eficacia y seguridad de la crema PAC-14028 1.0% en adolescentes y adultos jóvenes con DA leve a moderada.

Karen Montserrat Ramírez Gómez, R1D.

Hopkins ZH, Moreno C, Carlisle R et al. Melanoma prognosis in the United States: identifying barriers for improved care. (Pronóstico de melanoma en los Estados Unidos: identificación de barreras para mejorar la atención). *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80: 1256-1262.

Introducción

La razón mortalidad-incidencia es una herramienta útil para comprender y comparar la supervivencia en melanoma entre distintas áreas geográficas y subgrupos, pues mide la razón de la mortalidad estandarizada en relación a la incidencia. Se pueden identificar subpoblaciones con una supervivencia desproporcionadamente baja. La disminución en la supervivencia al melanoma está asociada a un estado socioeconómico bajo, niveles bajos de educación, ranking de un sistema de salud pobre y niveles bajos de presupuesto en salud.

Métodos

Se obtuvieron las tasas de mortalidad e incidencia de melanoma de cada estado en EUA, a través de la página de Internet de US *Cancer Statistics* de 1999-2014. La razón mortalidad-incidencia actúa como una tasa de mortalidad estandarizada para la supervivencia promedio, ésta se calcula dividiendo la mortalidad sobre la incidencia.

Las variables relacionadas al cuidado de la salud incluyen: densidad de dermatólogos (medido como personas por dermatólogo), densidad de médicos de primer contacto (medido como personas por médicos internistas), número total de médicos practicantes, número de NCIDCCs y presupuesto en salud *per capita*.

Las variables sociodemográficas incluyeron: promedio de ingreso por hogar, porcentaje de la población con licenciatura, porcentaje de la población por raza (blancos no hispanos, negros, hispanos, asiáticos, nativos americanos/de Alaska/Hawái/otras islas del Pacífico, dos o más razas).

Se realizó una regresión lineal simple con el fin de evaluar factores potencialmente asociados a la razón mortalidad-incidencia, se realizaron regresiones uni- y multivariantes.

Un modelo de efectos fijos fue necesario debido a que se esperaba que las diferencias del grupo estuvieran presentes y la finalidad del análisis fue la predicción y no el análisis marginal. La evaluación de Durbin-Wu-Hausman se usó para asistir en la decisión entre un modelo de efecto fijo o de efecto aleatorio.

Se realizó autocorrelación usando la evaluación de Wooldridge, se realizó la evaluación de Shapiro-Wilk W-tests para normalidad, así como también se empleó la correlación de Pearson para la relación entre la incidencia y la mortalidad por melanoma.

Un valor $p < 0.05$ fue considerado significativo para todos los análisis; coeficientes de regresión e intervalos de con-

fianza de 95% fueron incluidos para todas las evaluaciones de hipótesis.

Resultados

Se realizó diagrama de caja y bigotes donde se observó la media global, el Índice de mortalidad incidencia (MIR) fue 0.15 ± 0.04 ; la media MIR basada en el estado varió de 0.09 ± 0.03 (Hawái) a 0.24 ± 0.03 (Alaska).

El MIR disminuyó con el tiempo a diferentes grados para todos los estados, con excepción de Arizona, Colorado, Connecticut, Hawái, Indiana, Maine, Massachusetts, Michigan, Nevada, New Hampshire, Nuevo México, Rhode Island, Carolina del Sur, Texas, Vermont y Virginia Occidental. El único estado para el cual el MIR estaba aumentando era Alaska.

Los factores asociados de manera significativa y negativa con MIR fueron el gasto *per capita* en atención de salud ($p < 0.001$), NCIDCC por estado ($p = 0.02$); número de médicos ($p = 0.002$); densidad del proveedor de atención primaria ($p = 0.001$); porcentaje de la población con una licenciatura ($p < 0.001$); y porcentajes de población que son negros ($p < 0.001$), nativos americanos/nativos de Alaska ($p = 0.01$), asiáticos ($p = 0.01$) y nativos de Hawái/otras islas ($p < 0.001$).

Los factores asociados positivamente con MIR incluyeron densidad del dermatólogo ($p < 0.001$), ingreso promedio del hogar ($p = 0.01$) y porcentaje de la población que es blanca no hispana ($p < 0.001$). El porcentaje de individuos sin seguro no se asoció significativamente con MIR. En el análisis de regresión de múltiples variables, sólo el número de médicos activos ($p = 0.02$) y el porcentaje de la población que es blanca no hispana ($p = 0.004$) permanecieron significativamente asociados con MIR. La varianza estadística del MIR debido a la agrupación estatal fue de 99.0%.

Por último, se calcularon las correlaciones de Pearson por pares entre MIR y la incidencia de melanoma ($r = -0.72$, $p < 0.001$), la mortalidad por melanoma ($r = 0.38$, $p < 0.001$), la densidad del dermatólogo ($r = 0.32$, $p < 0.001$) y el recuento NCIDCC ($r = -0.12$, $p = 0.001$).

Discusión

En una comparación de los MIR basados en el estado, sólo el MIR de Alaska estaba 2 desviación estándar (DE) por encima del MIR medio. Dada la ubicación remota y la geografía única de Alaska, el acceso a la atención podría contribuir a este hallazgo.

La única variable asociada al índice fue el número total de médicos en cada estado (a mayor número, peor supervivencia). Esto puede deberse a que los estados con grandes centros médicos y muchos médicos tienen probabilidades de recibir atención terciaria o centros de cáncer que atienden casos más complejos o graves.

La asociación positiva encontrada entre MIR y blancos no hispanos en una población puede reflejar que esta población está en mayor riesgo de padecer melanoma.

El sobrediagnóstico que generan algunos dermatólogos puede hacerlos más propensos a encontrar lesiones *in situ* tempranas o nevos severamente displásicos sin riesgo de mortalidad. Por lo tanto, para minimizar el error de diagnóstico excesivo se excluyeron melanomas *in situ*.

Se demostró que el ingreso económico promedio de los hogares y los niveles de educación no se asociaron con la supervivencia del melanoma. Debido a esto, es probable que los esfuerzos

locales individualizados proporcionen mayores ganancias que los cambios de política nacional o de amplio espectro.

Las limitaciones encontradas en el estudio fueron las siguientes: en primer lugar, el melanoma puede tratarse y diagnosticarse en el entorno clínico, lo que crea dificultades de informe únicas e imprecisiones en la base de datos; los estudios han sugerido que los estados son heterogéneos en cuanto a la precisión de estos informes. El tipo de práctica dermatológica, la comprensión dermatológica de los deberes de presentación de informes y el uso de diferentes tipos de laboratorios para el diagnóstico histológico pueden tener efectos significativos. En segundo lugar, los datos sobre el grosor o la estadificación del melanoma no estaban disponibles en estas bases de datos.

Además, las variables sociodemográficas se obtuvieron a partir de los datos del censo y están sujetas a limitaciones de los datos basados en encuestas. Esto se debe al diseño, ya que el propósito de este estudio fue investigar los factores a nivel estatal que afectan el MIR; debido a que la densidad del dermatólogo y los recuentos de NCIDCC estaban disponibles sólo por un año, el modelo no pudo explicar los cambios a lo largo del tiempo, ni la forma en que estos cambios podrían haber afectado el MIR.

Larissa Margarita Zárate Flores, R2D.

Silverberg JI, Margolis DJ, Boguniewicz M et al. Distribution of atopic dermatitis lesions in United States adults. (Distribución de lesiones por dermatitis atópica en población adulta en Estados Unidos). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019.

Las lesiones cutáneas presentes en la dermatitis atópica pueden tener una distribución muy heterogénea. Si bien se han reconocido como distribuciones patognomónicas de esta entidad, áreas como fosas poplíteas y antecubitales, las lesiones pueden presentarse en prácticamente cualquier parte del cuerpo. El objetivo de este estudio fue evaluar las características de la distribución de las lesiones por dermatitis atópica en diferentes regiones corporales y en pacientes de diferentes edades y razas.

Metodología

Los datos se obtuvieron de la *Atopic Dermatitis in America Survey*, encuesta en la que se incluyó población perteneciente al GfK Knowledge Panel; dicho panel está compuesto por cerca de 50 mil miembros reclutados con base en la dirección de varios hogares de Estados Unidos, a los que se les invitó a participar resolviendo encuestas en línea a cambio de una compensación económica. Para seleccionar a la población que conforma el panel, se usó el *Delivery Sequence File of the US Postal Service* (archivo computarizado que contiene todas las direcciones que reciben servicio por parte del Servicio Postal de los Estados Unidos), lo que provee al estudio de validez externa.

Se trata de un estudio transversal que se realizó con un muestreo en dos pasos. La muestra final se conformó de 602 adultos que cumplieron con una definición adaptada de dermatitis atópica establecida por la UKWP, así como de 2,291 controles. El índice PO-SCORAD (*Patient Oriented Scoring Atopic Dermatitis*) se usó para determinar la distribución de las lesiones reportada por los propios pacientes, y el impacto en la calidad de vida se evaluó mediante el DLQI. Se realizó un análisis de clases latentes (LCA) para determinar los distintos fenotipos de la distribución de las

lesiones. Posteriormente, se llevaron a cabo modelos de regresión multivariable para determinar la asociación de los patrones de distribución de las lesiones con otras variables como sexo, raza, edad y edad de inicio. También se examinó la asociación entre las lesiones que afectaron diferentes regiones corporales con el puntaje DLQI.

Resultados

La muestra final estuvo conformada por 602 individuos que cumplieron con los criterios de dermatitis atópica y por 2,291 individuos sanos. Cincuenta y ocho por ciento eran mujeres y 65.8% caucásicos, con una media de edad de 46.6 años. La duración media de la dermatitis atópica fue de 16.7 años, el PO-SCORAD medio fue de 27.5 y el DLQI de 4.9. Los sitios donde se presentaron más frecuentemente las lesiones fueron fosas poplíteas (25.5-27.2%), piernas (24.4-29.5%), dorso del pie (27.1-28.5%) y pliegue antecubital (21-24%). Otros sitios comúnmente reportados fueron cara (20.7%), piel cabelluda (10.1%), manos (10.2-13.7%) y genitales (10.3%); la mayoría de los pacientes reportaron simetría completa (63%) o parcial (19%) de las lesiones en extremidades. La mayor parte de los pacientes con lesiones activas en fosa poplíteica o pliegues antecubitales reportaron lesiones en otros sitios. No se encontraron diferencias significativas en la distribución de las lesiones por sexo o edad de inicio de la enfermedad. Las lesiones en tronco fueron significativamente más frecuentes en negros e hispanos ($p = 0.02$), sin que hubiera otras diferencias significativas por raza. Mayor edad (> 60 años) se asoció con menos lesiones activas en cara o piel cabelluda ($p = 0.01$ y $p = 0.02$, respectivamente) y con más lesiones en genitales y nalgas ($p = 0.04$).

En modelos de regresión multivariables ajustados por edad, sexo y raza, las lesiones en tronco y fosa poplíteica se asociaron con un mayor DLQI, mientras que las lesiones en cara y pliegues antecubitales, manos, nalgas y genitales no se asociaron de manera significativa al DLQI. El análisis de clases latentes se utilizó para identificar patrones de distribución de lesiones. El patrón 1 (el de mayor probabilidad de presentación, con 35%) se caracterizó por bajas probabilidades de lesiones en cualquier sitio, lo cual es compatible con enfermedad leve y menos extensa. El patrón 2 (el segundo con mayor probabilidad de presentarse, con 26.9%) se caracterizó por altas probabilidades de lesiones en tronco y cara anterior y posterior de cuello. El patrón 3 (19%) se asoció con altas probabilidades de presentar lesiones en fosas antecubitales y extremidades superiores. El patrón 4 (9.7%) se asoció con lesiones en brazos, dorso de manos, nalgas y genitales, y en menor medida cara, palmas y piernas. Por último, el patrón 5 (9.1%) se asoció con altas probabilidades de presentar lesiones en todos los sitios, correspondiente con una presentación más grave y extensa de la enfermedad. Los fenotipos 2-5 se asociaron de manera significativa a peores puntajes en el DLQI cuando se compararon con el fenotipo 1.

Discusión

Dentro de las fortalezas de este estudio se encuentra que se trata de un estudio a gran escala con base poblacional, con un tamaño de muestra que permite generalizar los resultados a la población de Estados Unidos. Sin embargo, la distribución de las lesiones fue evaluada por el propio paciente, sin ser verificada

por personal capacitado para tales fines, lo que podría condicionar sesgos de medición. A pesar de ello, el PO-SCORAD ya fue validado y se encontró correlación con el SCORAD realizado por personal entrenado, por lo que se consideraron válidos los datos obtenidos. Debido a que es un estudio transversal, es necesario tener en cuenta que las características de las lesiones pudieron haber cambiado a lo largo del tiempo. No se examinaron los efectos del tratamiento previo o actual.

Conclusión

La dermatitis atópica se presenta con una distribución heterogénea de las lesiones, existiendo distintos tipos de patrones.

Laura Sinaí Parra Jaramillo, R2D.

Ko D, Oromendia C, Scher R et al. Retrospective single-center study evaluating clinical and dermoscopic features of longitudinal melanonychia, ABCDEF criteria, and risk of malignancy. (Estudio retrospectivo de un solo centro. Evaluación clínica y dermatoscópica. Características de la melanoniquia longitudinal, Criterios ABCDEF, y riesgo de malignidad). J Am Acad Dermatol. 2019; 80: 1272-1283.

Introducción

La melanoniquia longitudinal (ML) se define como una banda longitudinal marrón oscuro, que se extiende de la matriz ungueal y a través de la lámina ungueal. Esta entidad cuenta con un amplio espectro de diagnósticos diferenciales, entre los que se encuentran el hematoma subungueal, infecciones fúngicas, mácula melanocítica, nevos e incluso melanoma subungueal (MSU), que es un tipo de melanoma con mal pronóstico, de alta mortalidad y morbilidad, entre otras cosas, por un diagnóstico tardío; por ello la importancia de un diagnóstico correcto.

La escisión tangencial de la matriz con estudio histopatológico es actualmente el método diagnóstico de elección para distinguir entre ML y MSU.

La regla ABCDEF, propuesta por Levit y colaboradores en el 2000, para melanoma subungueal consiste en el resumen de características clínicas para MSU mediante estas letras del alfabeto, donde A representa la edad (age), ya que la incidencia máxima se encuentra de la quinta a la séptima década de la vida, así como las razas más afectadas incluyen a los afroamericanos, asiáticos y nativos americanos en quienes el melanoma subungueal representa hasta un tercio de todos los casos de melanoma; B significa marrón a negro (brown/black), así como los bordes con una amplitud de 3 mm o más y bordes abigarrados; C significa cambio en la banda ungueal o falta de cambio en la morfología de la uña a pesar de, presumiblemente, un tratamiento adecuado. D representa el dígito más comúnmente involucrado (por frecuencia el pulgar, hallux, segundo orjejo, un solo dedo o múltiples dedos); E representa la extensión del pigmento en el pliegue ungueal proximal y/o lateral (es decir, el signo de Hutchinson); y F representa antecedentes familiares o personales de nevo displásico o melanoma. Algunas otras características sugerentes de MSU son la pigmentación no homogénea, una banda de forma triangular, ruptura de la uña y bordes laterales difusos, mientras en la dermatoscopia lo son un color de fondo café con líneas irregulares y algunas veces pérdida del paralelismo.

El objetivo de este artículo consistió en identificar las características clínicas y dermatoscópicas que distinguen el diagnóstico de MSU de la ML benigna, y evaluar la validez de los criterios ABCDEF entre los pacientes en quienes se realizó una biopsia.

Material y métodos

Se trata de un estudio de cohorte de un solo centro (*Weill Cornell Dermatology*), retrospectivo y de pacientes consecutivos a los que se realizó una biopsia de matriz ungueal por ML desde enero de 2011 a noviembre de 2017. Fotografías clínicas y dermatoscópicas, registros del expediente e informes de histopatología fueron revisados de manera retrospectiva.

En el registro médico electrónico se incluían datos como sexo, edad al momento de la biopsia, dígito involucrado, tiempo de evolución, cambio en la banda, síntomas asociados (dolor, sangrado y supuración), ancho de la banda, ancho total de la uña, colores de la banda, signo de Hutchinson, antecedentes familiares o personales de melanoma, historia familiar de ML, historia de trauma, dominancia de la mano y presencia de bandas en otras uñas. Cuando no se registró el ancho de la banda en el expediente se utilizaron fotos clínicas, si las había, para calcularlo. El ancho de la banda se midió por el porcentaje en comparación con el ancho total de la uña. Fotografías dermatoscópicas fueron analizadas y descritas por un solo autor.

Se utilizó histopatología de la matriz ungueal para determinar malignidad de las lesiones. Las variables antes mencionadas fueron analizadas de manera estadística en busca de diferencias entre etiologías benignas y malignas de ML. Cada caso fue evaluado con el ABCDEF modificado, donde la raza se excluyó de los criterios por falta de datos y también el color por su subjetividad.

Resultados

Se incluyó un total de 84 casos, en los que se realizó una biopsia según los resultados de histopatología, ocho casos fueron de MSU (9.5%) y 76 casos de patología benigna (90.5%). La mácula melánica fue el diagnóstico benigno más común representando 93.4% de los casos, en dos de los 76 casos el diagnóstico fue nevo (2.6%). Los pacientes con MSU en su mayoría fueron mujeres (87.5%) que eran más jóvenes ($p = 0.011$) y presentaron melanoniquia por más tiempo ($p = 0.017$), en promedio por 128.9 meses en comparación con el grupo de patología benigna 38.8 meses, también presentaron una banda más ancha ($p = 0.002$) y un mayor porcentaje de ancho ($p < 0.001$) que los pacientes con ML benigna; los pacientes con MSU presentaron la misma prevalencia de la entidad en todos los dedos, pero en el grupo de benignidad se presentó más en el primer dedo. La pigmentación periungueal se encontró en tres de los ocho pacientes con MSU (37%) en comparación con patología benigna (14.5%). El número de criterios ABCDEF cumplidos no difirieron entre los grupos.

Discusión

El diagnóstico definitivo de MSU se realiza mediante biopsia; sin embargo, al ser un método invasivo existe riesgo de complicaciones inmediatas y mediatas, por lo que es necesario crear guías para determinar de mejor manera cuáles son las circunstancias en las que una biopsia de matriz es necesaria para descartar

malignidad. La regla ABCDEF y los hallazgos de dermatoscopia se utilizan para ayudar a distinguir mejor las características que diferencian a la ML benigna de la maligna; sin embargo, en este artículo no se demostraron características o diferencias distintivas en la regla ABCDEF, sólo se cumplieron en el grupo de MSU dos características (B y C). Los pacientes con MSU fueron significativamente más jóvenes que los pacientes con ML benigna, por lo que este estudio sugiere realizar un *screening* en personas jóvenes.

Conclusiones

En los casos de ML en los que se realizó la biopsia, MSU generalmente se presentó con una banda y mayor porcentaje de ancho que la ML benigna. El número de criterios ABCDEF cumplidos no fue diferente entre los grupos. Para compensar la baja sensibilidad de los criterios ABCDEF este artículo recomienda que la biopsia debe realizarse en casos con cualquier banda preocupante, especialmente en aquéllos en los que el porcentaje de ancho sea superior a 40% de la uña.

Limitaciones: estudio retrospectivo de un solo centro; los pacientes que no se sometieron a biopsia no pudieron ser estudiados.

Lizeth Sonia Sansón Ríofrío, R2D.

Sumitomo A, Siriwach R, Thumkeo D et al. LPA induces keratinocyte differentiation and promotes skin barrier function through the LPAR1/LPAR5-RHO-ROCK-SRF axis. (LPA induce la diferenciación de queratinocitos y promueve la función de barrera cutánea a través del eje LPAR1/LPAR5-RHO-ROCK-SRF). *J Invest Dermatol.* 2019; 139: 1010-1022.

La barrera cutánea protege al cuerpo de la pérdida de agua, los alérgenos y los agentes patógenos. El estrato córneo proporciona a la piel la habilidad de mantener la hidratación y sirve como una barrera física y funcional para alérgenos y patógenos del ambiente. La profilagrina se expresa en los queratinocitos diferenciados desde el estrato granuloso y se almacena en los gránulos de queratohialina; cuando ésta es liberada hacia el citoplasma se procesa y forma monómeros, que se unen a los filamentos de queratina para formar la matriz de queratina del estrato córneo; además, algunos de sus aminoácidos sirven también como factores para mantener la hidratación de la piel.

Las deficiencias en la expresión de FLG afectan la función de barrera cutánea y esto produce sensibilización a los antígenos a través de la piel, lo que se asocia con sequedad y dermatitis atópica (DA). Sin embargo, los factores intrínsecos que regulan la expresión de FLG y sus mecanismos de acción siguen siendo desconocidos. Se ha demostrado que las citocinas Th2, como IL-4 e IL-13, suprimen la expresión de FLG y afectan la función de barrera cutánea, la restauración de la expresión de este gen puede proporcionar una nueva estrategia terapéutica para la piel seca y la DA.

Este estudio muestra que el ácido lisofosfatídico (LPA) induce la expresión de FLG en queratinocitos humanos a través de los receptores LPAR1 y LPAR5 y la vía RHO-ROCK-SRF. El análisis de perfiles genéticos mostró además que el ácido lisofosfatídico no sólo induce la expresión de FLG, sino que también facilita la diferenciación de los queratinocitos. Además,

el tratamiento con ácido lisofosfatídico aumentó significativamente la producción de FLG en un modelo de cultivo de piel humana y promovió la función de barrera en piel en modelos de ratón *in vivo*. Por lo tanto, este trabajo muestra un papel previamente desconocido para el LPA y su señalización para el mantenimiento de la homeostasis en la piel; por tanto, esto puede servir como un nuevo objetivo terapéutico para tratar la disfunción de la barrera cutánea.

El LPA es un lípido bioactivo que se produce a partir de lisofosfolípidos o del ácido fosfatídico por ciertas enzimas de membrana y, aunque su rol no está del todo dilucidado, tiene varias funciones en muchos tejidos a través de seis receptores acoplados a proteína G, LPAR1e6. RHO es un regulador del citoesqueleto y desempeña funciones en una variedad de procesos celulares, como citocinesis y la migración celular. RHO ejerce su función al unirse a moléculas efectoras como ROCK y se sabe que la inhibición de éste deteriora la estratificación de queratinocitos en cultivos de ratones, por lo que se propuso que la señalización RHO-ROCK facilita la diferenciación de queratinocitos a través de la regulación de la SRF.

Resultados y discusión

Anteriormente, se ha demostrado que el LPA induce la proliferación de queratinocitos mediante la inducción del factor de crecimiento transformante y mejora la migración de queratinocitos durante la cicatrización. Este estudio muestra el papel de LPA en la inducción de la diferenciación de queratinocitos y la expresión de FLG a través del eje de señalización LPAR1/5-RHO-ROCK-SRF, el cual se validó en cultivos de células NHEK y en un modelo 3D de piel humana. Este papel de LPA en la promoción de la función de barrera de la piel también se mostró utilizando un modelo de ratones con piel seca y básicamente recalcó los hallazgos anteriores, sobre el papel de LPA en la promoción de la humedad de la piel.

El estudio también encontró que el antagonista competitivo de LPA Ki16425 redujo la expresión basal de FLG en las NHEK de una manera dependiente de la concentración; por lo tanto, es probable que el LPA, producido por los propios queratinocitos a través del LIPH, regule la diferenciación de queratinocitos y la expresión de FLG. Además, el LPA también puede ser producido por los fibroblastos a través de la autotaxina, otra enzima de la membrana celular.

Estudios previos han demostrado que la activación de la vía de JAK-STAT3 por las citocinas tipo Th2 inhibe la diferenciación de queratinocitos y que la supresión de esta vía con un inhibidor de JAK mejora la expresión de FLG. Por lo tanto, los inhibidores de JAK se están utilizando clínicamente en el tratamiento de la DA. Aunque se ha demostrado que tanto un inhibidor de JAK como un LPA pueden inducir la expresión de FLG en las NHEK, sus mecanismos de inducción de FLG son aparentemente diferentes, pues LPA induce cambios morfológicos que son característicos de la diferenciación de queratinocitos, además de que afecta a una gama más amplia de vías biológicas que el inhibidor de JAK, incluidos los genes dirigidos por SRF. Dada la rápida activación de RHOA tras el tratamiento con LPA, concluyen que la señalización RHOA-SRF es la principal responsable de la inducción de los genes de diferenciación de queratinocito. Sin embargo, no descartan que pueda haber otras vías y queda por estudiar si estas

características únicas de LPAR5 desempeñan un papel en la expresión de FLG inducida por LPA y en la diferenciación de queratinocitos.

Finalmente, dado que el LPA es muy eficaz para mejorar la expresión de FLG y la diferenciación de queratinocitos, en este estudio se sugiere que el LPA, o agonistas selectivos para LPAR1 y LPAR5, tienen potencial como agentes terapéuticos para promover la función de barrera en la piel seca humana y la DA. Se requieren estudios adicionales para profundizar la comprensión del papel del LPA en la biología cutánea y para desentrañar el potencial terapéutico de la LPA en las enfermedades dermatológicas.

María José García Alonso, R2D

Phan K, Sebaratnam DF. JAK-Inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis (Inhibidores de JAK para el tratamiento de alopecia areata: revisión sistemática y metaanálisis). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; 33: 850-856.

Introducción

La alopecia areata (AA) es una enfermedad crónica, inmunológica e inflamatoria que afecta al folículo piloso y resulta en una alopecia no cicatrizal. Afecta a 0.1-0.2% de la población general, sin predominio de sexo, grupo de edad o etnicidad. Tiene un pico de incidencia entre la segunda y la tercera década de la vida. La causa de esta enfermedad es multifactorial, aunque la teoría más aceptada es la pérdida de tolerancia inmunológica a nivel del folículo piloso con infiltración de linfocitos TCD8+ NKG2D (+) a nivel de bulbo; lo que conlleva a una subsecuente alteración en la fase anágena del folículo piloso con cambio prematuro a fase telógena creando un folículo piloso distrófico. Esta población de células producen Interferón gamma (IFN- γ), que promueve la producción de Interleucina-15 (IL-15) en el folículo piloso vía JAK 1/2 (JAK, del inglés *Janus Kinase*). IL-15 también estimula la producción de IFN- γ de las células T vía JAK 1/3. Estas vías son ahora un importante blanco terapéutico de terapia dirigida con inhibidores de JAK cinasa: con tofacitinib, ruxolitinib y baricitinib.

Hasta hoy se han reportado pocos ensayos clínicos que demuestran adecuada respuesta terapéutica con inhibidores de JAK para AA en pacientes pediátricos y adultos. En esta revisión sistemática y metaanálisis se busca encontrar cuál es la respuesta al tratamiento esperada en estos pacientes tratados con inhibidores de JAK, si hay alguna diferencia entre la vía de administración del medicamento (oral o tópica), qué factores del paciente intervienen para una adecuada respuesta al tratamiento, así como si hay alguna diferencia en el resultado entre ellos y en qué tiempo los pacientes pueden ver esta respuesta en un futuro.

Métodos

El estudio fue creado de acuerdo a las guías de PRISMA. La búsqueda electrónica se realizó a través de Ovid Medline, PubMed, EMBASE, Registro Central Cochrane de Ensayos Clínicos (CENTRAL por sus siglas en inglés, *Cochrane Central Register of controlled Trials*), base de datos de Cochrane de revisiones sistemáticas (CDSR), *ACP Journal Club* y la base de datos de

abstracts y revisiones de efectividad DARE (por sus siglas en inglés, *Database of Abstracts of Review of Effectiveness*). Los estudios de pacientes que se incluyeron en esta revisión sistemática y metaanálisis fueron reporte de caso, serie de casos, estudios de cohorte y ensayos clínicos con alopecia areata (AA), alopecia universal (AU) y alopecia total (AT) de pacientes tratados con inhibidores de JAK.

Análisis estadístico: se utilizó el modelo aleatorio de DerSimonian-Laird; la heterogeneidad se evaluó con Cochran Q y con la prueba de I^2 ; el metaanálisis se realizó utilizando el paquete de R versión 3.3; análisis univariante para la comparación entre los distintos grupos de estudios; para la correlación se utilizó Spearman; tiempo del evento (crecimiento de piel cabelluda) se analizó con Kaplan-Meier. Todos los análisis se utilizaron con el paquete R versión 3.4 o SPSS versión 24. Una $p < 0.005$ se consideró estadísticamente significativa.

Resultados

Se identificaron 196 estudios a través de seis bases de datos electrónicas. Posterior a la exclusión de estudios dobles o referencias irrelevantes, 30 artículos fueron incluidos en este estudio, con un total de 289 pacientes. A propósito de las características descriptivas de los pacientes, la edad media fue de 30-37 años, la proporción de hombres fue de 27.2-71.9%. La duración de la AA fue entre 5-18 meses. La duración del tratamiento fue de 7.5-12 meses, el tratamiento más comúnmente utilizado en este estudio fue tofacitinib oral (45 casos, 48.9%), tofacitinib tópico (25 casos, 27.2%) y ruxolitinib oral (17 casos, 18.5%).

Eficacia de inhibidores de JAK en alopecia areata: de 289 pacientes, los que tuvieron respuesta al tratamiento fueron de 72.4% (CI_{95%} 64.5-79.2). La proporción de pacientes con buena respuesta fue de 45.7% (CI_{95%} 31.7-60.3%), con respuesta parcial fue de 21.4% (CI_{95%} 12.4-34.4%). De los datos de casos de grupo, el tiempo medio en el inicio de crecimiento de pelo fue de ± 2.2 meses.

Predictores de respuesta a terapia con inhibidores JAK: el tratamiento con los inhibidores de JAK vía oral tuvo mejor respuesta comparado con el tratamiento tópico (77.8 vs 46.4% $p = 0.003$) con OR = 4.0 (CI_{95%} 1.56-10.45).

En el análisis de correlación se encontró que la edad, duración de AA, duración del tratamiento, puntuación de SCORE inicial y el tiempo para el inicio de crecimiento de piel cabelluda no tuvo significancia estadística como predictores de respuesta para el tratamiento con inhibidores de JAK.

En los pacientes pediátricos la duración de AA fue más corta comparada con adultos (4 vs 13.7 años $p \leq 0.001$). La terapia tópica fue utilizada en 89.5% de los pacientes pediátricos, mientras que con los pacientes adultos fue 4.1% ($p < 0.001$). El promedio de duración de tratamiento en pacientes pediátricos también fue más largo (23.7 vs 9 meses, $p < 0.001$); sin embargo, la respuesta entre los grupos, la recurrencia y el puntaje SCORE se comparó sin tener una diferencia significativa.

Comparación de inhibidores JAK en las variantes de alopecia areata: las características demográficas y los resultados del tratamiento con inhibidores JAK en AA se compararon con los subtipos AT y AU, y se encontró que una proporción mayor de pacientes con AA recibieron terapia oral a diferencia de los pacientes con AT/AU, por lo que tuvieron una mejor respuesta en comparación con los otros subtipos; aun así, los pacientes con AT y AU tuvieron una respuesta al tratamiento.

Seguridad de inhibidores de JAK: los efectos adversos más comúnmente observados fueron infecciones del tracto respiratorio superior y en segundo lugar infección de vías urinarias. En los laboratorios se encontraron alteraciones en los niveles de lípidos, alteración en enzimas hepáticas (transaminasemia) y citopenias (leucopenia), aunque la prevalencia fue baja. No se asoció la vía de administración con estas complicaciones. No se reportaron casos de neoplasias o reactivación de infecciones como tuberculosis.

Resultados

En este estudio se analizaron los factores que contribuían a una adecuada respuesta al tratamiento de AA, AT y AU con inhibidores JAK, donde se observó que un factor importante es la vía de administración de estos medicamentos, independientemente del tipo de medicamento utilizado; sin embargo, se observó mejor respuesta con tofacitinib oral. Las características demográficas

(edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad y el fallo previo a otros tratamientos) y la severidad de la enfermedad (medido por puntuación de SALT) no tuvieron un impacto como predictores de respuesta al tratamiento. La recaída de pacientes tratados con inhibidores JAK se observó al suspender el tratamiento con una media de aparición de tres meses. Comparando la tasa de respuesta a tratamiento entre mujeres y hombres no se encontró diferencia significativa. En pacientes pediátricos la terapia tópica fue más eficaz que la vía oral.

Este metaanálisis se basó en información con baja evidencia, ya que la mayoría de los pacientes fueron reportes de caso; por lo que se necesitan mayores estudios de tipo de cohorte, estudios prospectivos o bases de datos con mayor cantidad de pacientes. También se necesitan más estudios que observen los factores pronósticos para una adecuada respuesta al tratamiento y así compararla en los diferentes subtipos de alopecia areata.

Martha Gabriela Contreras, R2D