

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

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v67i1.8562>

Couselo-Rodríguez C, González-Esteban PC, Diéguez MP, Flórez Á. Environmental impact of UV filters (Efecto de los filtros ultravioleta en el entorno natural). Ac Dermo-Sifiliográficas 2022; 113 (8): 792-803. doi: 10.1016/j.ad.2022.03.010.

No todos los filtros solares son biodegradables y las estaciones depuradoras de aguas residuales (EDAR) no los filtran, contaminando ríos, playas, mares, lagos, etc. Las sustancias como la benzofenona-3 (BP-3), salicilato de etilhexilo (EHS) y el octocrileno (OC) son tóxicos para el suelo, océanos y organismos marinos.

Los filtros solares se clasifican en orgánicos, inorgánicos y biológicos. Algunas fórmulas comercializadas son mezclas de componentes orgánicos e inorgánicos con más de 20 ingredientes para abarcar el espectro de protección. Además, estas sustancias se pueden encontrar en perfumes, tintes para pelo y plásticos.

Todo esto conlleva a un problema que puede afectar la cadena alimenticia de las especies afectadas. Debido al incremento de los días soleados en el mundo, va en aumento el uso de filtros UV y con esto, mayor acumulación y toxicidad de los ecosistemas.

Efecto de los filtros ultravioleta en el medioambiente: se continúa estudiando el efecto ambiental de los filtros de organismos que in-

cluyen microalgas (marinas y de agua dulce), crustáceos, moluscos, corales, peces y mamíferos, la mayor parte en sus formas embrionarias o larvarias; algunos organismos terrestres como aves y ratas. Se analizaron mortalidad, tasas de crecimiento, blanqueamiento de los corales, la embriogénesis y desarrollo de formas larvarias, alteraciones metabólicas y endocrinas, deformidades, etc.

En las microalgas, la BP-3, OC, el metoxicinamato de etilhexilo (EHMC), la benzofenona-4 (BP-4), la 4-metil-bencilideno comfor (4-MBC) y el octil-dimetil-PABA (OD-PABA) se asocian con problemas del crecimiento y el BP-3, OC, el homosalato (HS) y el butilo metoxidibenzoilmetano (BMDBM) con mayor mortalidad.

Uno de los efectos más estudiados es el blanqueamiento del coral, producido por pérdida de zooxantelas, que viven en los pólipos del coral, y cuando éstos se pierden, estos pólipos se blanquean provocando su muerte. Este blanqueamiento ocurre en concentraciones de filtros UV de 10-300 µg/L a las 18-48 horas de exposición. También propagan infecciones virales latentes en las zooxantelas que las obligan a entrar en lisis. Otros efectos en el coral pueden ser osificación, alteraciones del ADN, deformidades de las larvas, cambios metabólicos y en la función mitocondrial, alteraciones del crecimiento, microbianas y fotosíntesis.

Efecto de los filtros ultravioleta en la cadena alimenticia y bioacumulación en humanos: los filtros UV, al ser lipolíticos, pueden atravesar membranas celulares con facilidad y provocar cambios fisiológicos en las células, causando bioacumulación de grasa en especies marinas y de agua dulce, haciéndose presente en la cadena alimentaria hasta llegar al ser humano. Se ha encontrado BP-3, 4-MBC, OMC, OC y otros filtros en orina de humanos en Estados Unidos y en leche materna. Se reporta posible asociación entre filtros UV y el leiomioma uterino, mortalidad de líneas celulares de cáncer de mama y de pulmón.

Discusión: anualmente, se producen 10,000 toneladas de filtros UV para el mercado global. En algunos lugares ya está prohibido el uso de filtros UV con EHMC y BP-3. Se buscan cambios en las fórmulas de los productos con menor efecto medioambiental que garanticen la fotoprotección.

Silvia Coria-Vázquez

Rudland JR, Golding C, Wilkinson TJ. The stress paradox: How stress can be good for learning (La paradoja del estrés: Cómo el estrés puede ayudar al aprendizaje). Med Educ 2019; 54: 40-45 doi: 10.1111/medu.13830.

Introducción: en la educación se usa el término amplio de “estrés” y se asocia con la idea de la angustia. Generalmente, se trata el estrés como si fuera una situación perjudicial por ofuscar los beneficios de una situación desafiante. Este artículo plantea que el estrés puede tener resultados positivos o negativos, y que las y los profesores de salud pueden utilizar estrategias para aprovechar este efecto. Su hipótesis es que el estrés es parte integral de la senda de aprendizaje.

Usos históricos y actuales de “estrés”: el estrés frecuentemente se considera una enfermedad,

y se asocia con un resultado adverso de una experiencia. En el pasado, el estrés y la angustia se consideraban conceptos distintos. El estrés originalmente quería decir “poner énfasis”, mientras la angustia se refería a malestar biológico. Los estudios del estrés hasta ahora tienen una inclinación en contra del estrés, y se requiere evitarlo. Los autores no niegan que el estrés proveniente de comportamiento inaceptable o maltratado pone el aprendizaje en peligro. Plantean un concepto de “eustrés”, que es una respuesta positiva al estrés que se relaciona con sentimiento positivo. Entre las escalas que han creado para medir el estrés, hay una que se trata de angustia-eustrés (llamada molestias y ánimo) que le da la posibilidad de cuadrar el estrés de manera positiva. El estrés se ha ligado a trabajar más y buscar apoyo, tanto como motivación aumentada, mejor función mental y memoria estimulada. Sin embargo, se han reportado efectos dañinos del estrés, como atención reducida, menor desempeño y empeoramiento del juicio clínico. Los autores plantean definir el estrés como una manifestación del conocimiento que existe ante algo estresante.

Un sendero hipotético de aprender que involucra el estrés: los autores plantean que el aprendizaje siempre empieza con estrés y que un cambio transformador no puede ocurrir sin el estímulo de estrés o crisis. Las dos teorías del aprendizaje (constructivismo y aprendizaje transformativo) requieren que el alumno enfrente con disonancia interna una fuente del estrés. Tanto el o la estudiante como el o la profesora pueden influir en la cantidad de estrés, pero la combinación de cosas que causan el estrés puede ser lo que provoca un nivel intolerable. Después de la presentación de algo que provoca el estrés, el alumno(a) lo interpreta. Se puede interpretar el estrés de una o dos maneras: un desafío o un impedimento. Esta interpretación se basa en la evaluación de lo estresante, la complejidad de la situación, la mentalidad, la personalidad del

alumno(a) y los mecanismos de afrontamiento. Es importante reconocer que el profesor tiene la responsabilidad de apoyar a los estudiantes para que sientan eustrés en vez de angustia. En la fase de realización, hay un efecto visceral en el cuerpo del alumno que el mismo también interpreta. Por ejemplo, con una mentalidad positiva hacia el estrés, el aumento del ritmo del corazón es bienvenido en vez de rechazado. Al final del proceso de aprendizaje, hay que aprender algo. Hasta el día del artículo, no se sabe si la angustia siempre disminuye el aprendizaje mientras el eustrés maximiza el aprendizaje. Tampoco se sabe si se pueden sentir los dos sentimientos al mismo tiempo.

Conclusión: los autores plantean que una situación que provoca estrés para un estudiante se defina como una expectativa de aprendizaje, que puede ser buena o mala. El artículo desarrolla la idea de que el estrés puede ser benéfico para el aprendizaje y que catalogar el estrés de manera negativa aumenta el efecto negativo. Los profesores de la educación de profesionales de la salud deberán formar parte del proceso de interpretación del estrés de cada estudiante.

Zonía Robenne-Moore

Antunez-Lay A, Podlipnik-Carrera C, Potrony M, Tell-Mart G, Badenas C, Puig-Butille JA, Espinosa N, Puig S, Malvey J. Synchronous primary cutaneous melanomas: a descriptive study of their clinical features, histology, genetic background of the patients and clinical outcomes (Melanoma cutáneo primario sincrónico: estudio descriptivo de las características clínicas, histológicas y antecedentes genéticos, así como desenlaces de los pacientes). JEADV 2022; 36: 2364-2372. doi: 10.1111/jdv.18467.

Introducción: la incidencia de melanoma cutáneo primario ha ido en ascenso, principalmente en pacientes caucásicos, con aumento anual del

5%. Sólo el 0.5% de los pacientes con melanoma los padecen de manera sincrónica; sin embargo, la definición de melanomas sincrónicos (MS) no está bien consensada. En pacientes con melanoma, el riesgo de padecer un segundo melanoma es mayor en los primeros dos años; sin embargo, persiste hasta por 10 años. Los pacientes con melanomas primarios múltiples (MPM) tienen peor pronóstico que los que sólo tienen uno. Estos hallazgos demuestran la importancia de dar un seguimiento a largo plazo a estos pacientes. Desde el punto de vista genético, la frecuencia de mutaciones CDKN2A es más alta en pacientes con melanomas primarios múltiples y antecedente familiar de melanoma que en aquéllos sin antecedentes familiares.

Materiales y métodos: se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en el Hospital Clínico de Barcelona, de enero de 2000 a mayo de 2021; se incluyeron pacientes con dos o más melanomas sincrónicos en cualquier estadio. Se definieron como melanomas sincrónicos a las lesiones que aparecían en los primeros tres meses del diagnóstico inicial. Se estudiaron las siguientes variables: sexo, edad, características fenotípicas, topografía del tumor, estado genético de MC1R, MITF variante p. E318K, CDKN2A y CDK4, las características histopatológicas, fecha de recaída y fecha y causa de muerte.

Resultados: se analizaron 5476 tumores de 4703 pacientes. El 52.4% eran mujeres y el 47.6%, hombres, con media de edad al diagnóstico de 56.3 años. La media de seguimiento fue de 5.6 años. De todos los pacientes, 147 tenían dos o más melanomas primarios simultáneos (3.1%), de éstos, el 47.9% eran mujeres y el 52.1%, hombres, con media de edad de 64.3 años, la cual fue significativamente mayor que en los pacientes con melanomas primarios únicos. Entre las características fenotípicas, fue más frecuente el melanoma sincrónico en pacientes con ojos verdes-azules en comparación con el melanoma

único. El 66.4% de los pacientes con melanomas sincrónicos tenían fototipos Fitzpatrick I-II. De los datos genéticos disponibles, el 10.7% tenía una variante patogénica de CDKN2A, el 1% eran portadores de p.E318K MITF y el 72% tuvo variaciones genéticas en MC1R. Al compararse la prevalencia de mutaciones entre pacientes con melanomas sincrónicos y melanomas múltiples no sincrónicos, no hubo una diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, se observó que los pacientes con mutaciones en CDKN2A o MITF tenían una edad media de manifestación de 44.02 años, mientras que los pacientes sin mutaciones la padecían en una media de edad de 53.75 años. En la histología, el 73% de los melanomas fueron invasivos, los melanomas sincrónicos representaron el 60.6% con un índice Breslow promedio de 0.9 mm, el cual fue significativamente menor comparado con el de melanomas primarios únicos. La mayor parte de los melanomas sincrónicos fueron de extensión superficial (65.4%); se realizó una correlación de matrices, la cual mostró concordancia histológica entre los melanomas sincrónicos. La topografía más frecuente en los pacientes con melanomas sincrónicos fue el tronco, seguido de las extremidades inferiores, la cabeza y el cuello, las extremidades superiores y áreas acrales. El sitio anatómico concordó en un 64.8% de los melanomas sincrónicos.

Discusión: el objetivo de este estudio fue evaluar y comparar las características clínicas y el efecto en la supervivencia de pacientes con melanoma sincrónico. Los melanomas sincrónicos fueron más frecuentes en esta cohorte que en series previas (3.6 vs 0.5%), estos pacientes tenían mayor riesgo de padecer nuevos melanomas y eran más propensos a tener mutaciones relacionadas con melanoma. El inicio tardío de melanomas sincrónicos puede explicarse por lo siguiente: con base en nuestra experiencia clínica, tenemos la hipótesis de que existen dos tipos de pacientes con melanomas sincrónicos: aquéllos con alto

riesgo genético y otro grupo con alto daño solar acumulado durante varios años. En este estudio, los pacientes con mutaciones genéticas padecían melanoma en edad más temprana, lo cual justifica la hipótesis. El gen CDKN2A es el de mayor predisposición a melanoma cutáneo, sus mutaciones se encuentran predominantemente en pacientes con melanomas primarios múltiples y con antecedente familiar de melanoma. No existe un reporte previo de pacientes con melanoma sincrónico y prevalencia de mutación del 10.7%, la cual encontramos en este estudio; esto sugiere que deberían realizarse más estudios genéticos en este grupo de pacientes. La hipótesis es que la concordancia en la localización de los melanomas sincrónicos se debe a que ciertas regiones reciben la misma cantidad de radiación ultravioleta y exposición a otros carcinógenos, esto asociado con alteraciones en el microambiente o deficiencia inmunitaria localizada en ciertas áreas. El subtipo histológico concordante más frecuente fue el de extensión superficial, esto puede deberse al lento crecimiento (0.05-0.12 mm/mes), lo que puede llevar a una larga evolución del mismo y, por tanto, tener mayor probabilidad de estar presente al momento del diagnóstico de un segundo melanoma. Debido a que los melanomas nodulares tienen un crecimiento rápido, serán detectados de manera más temprana y tratados antes de que aparezca una nueva lesión. Los estudios de pronóstico en melanoma suelen excluir a los pacientes con melanomas sincrónicos debido a la ambigüedad en la definición de éstos. Sin embargo, este estudio no mostró diferencias en el pronóstico entre pacientes con melanoma primario único *versus* melanomas sincrónicos. Los autores sugieren que los pacientes con melanoma deberían explorarse de manera completa en busca de otros melanomas sincrónicos. Proponen que deben realizarse más estudios genéticos en esta población de pacientes para poder establecer un protocolo de seguimiento y permitir la detección temprana de nuevos melanomas. Una de las li-

mutaciones de este estudio es que es unicéntrico y un posible sesgo es la definición de melanoma sincrónico.

Conclusión: este estudio resalta que los melanomas sincrónicos son frecuentes y tienden a desarrollar nuevos melanomas, además, estos pacientes suelen tener mutaciones en CDK2NA o variantes en MC1R; sin embargo, éstas no se asociaron con peor desenlace. Por esto, la recomendación es una exploración física completa en pacientes con melanoma, así como un seguimiento estricto, con insistencia en la región donde ocurrió el primer melanoma.

Ilse Y Osorio-Aragón

Nørreslet LB, Edslev SM, Clausen M-L, Flachs EM, Ebbelhøj NE, Andersen PS, et al. Hand eczema and temporal variation of *Staphylococcus aureus* clonal complexes: A prospective observational study (Eccema de mano y variación temporal de los complejos clonales de estafilococo dorado: un estudio prospectivo y observacional). J Am Acad Dermatol 2022; 87: 1006-13. doi.org/10.1016/j.jaad.2021.04.037.

Introducción: más de la mitad de las personas con eccema de mano están colonizadas por estafilococo dorado y esa colonización se correlaciona con mayor severidad del padecimiento. Este estudio investigó si el estafilococo dorado es un colonizador ocasional o un habitante permanente de la piel y la nariz de personas con eccema de mano. Los autores plantearon la hipótesis de que habrá una variación temporal en el subtipo de estafilococo dorado, colonización persistente y el complejo clonal que contribuyen a la inflamación, severidad y persistencia de la dermatosis.

Material y métodos: se trata de un estudio observacional, prospectivo, de 3 semanas de duración a mediados de 2019. El estudio inclu-

yó 50 casos y 50 controles con 5 visitas y edad entre 18 y 65 años. Excluyó cualquier paciente embarazada, en lactancia, o quien hubiera recibido antibióticos en las dos semanas previas a la primera visita. Colectaron sangre para definir mutaciones en el gen filaggrin y valoraron la severidad usando el índice de severidad del eccema de la mano. Tomaron muestras del mismo lugar de cada paciente en cada visita, en tres diferentes sitios: piel lesional y piel sana de la mano, además de la nariz. Categorizaron a los pacientes en portadores persistentes (positivos para las cinco visitas), portadores intermitentes (positivos 1-4 visitas) y no portadores (negativo todas las visitas).

Resultados: todos los pacientes completaron el estudio. En 23 (46%) pacientes el estafilococo dorado se identificó en 2 o más visitas en las manos en piel sana, de los que 78% eran colonizados por el mismo complejo clonal; solamente 5 (22%) tuvieron un cambio en el CC. Veinticuatro pacientes estuvieron colonizados en las manos y en la nariz al mismo tiempo, y 21 de ellos tenían el mismo complejo clonal en ambos lugares en algún momento. La colonización simultánea con estafilococo dorado en piel lesional y en la nariz se encontró en 68 (27%) visitas, de las que un 75% tenía el mismo complejo clonal en los dos lugares. Sólo en una muestra de las manos de los controles creció estafilococo dorado. El índice de severidad del eccema de la mano en la primera visita era más bajo en no portadores (12.5 ± 2.6) que en los intermitentes (21.7 ± 2.0) y los portadores persistentes (68.4 ± 2.0). Ese índice bajó en todos los grupos en la última visita. Ningún paciente pasó a estar positivo en la quinta visita después de salir negativo en las primeras 4 visitas. En cambio, 12 pacientes pasaron a estar negativos después de salir positivo en las primeras visitas.

Discusión: como 75% de los pacientes mantuvieron estable su complejo clonal de estafilococo

dorado, es probable que este organismo no sea un colonizador ocasional, sino una parte más permanente del curso de la dermatosis. Tener el mismo complejo clonal en ambos lugares sugiere una colonización global del individuo que padece eccema de mano. Se suma el hecho de que sólo uno de los controles estuvo colonizado por estafilococo dorado. En tanto, en los pacientes con los subtipos de eccema de mano con dermatitis atópica y sin ella, la colonización por *S. aureus* se asoció significativamente con mayor severidad de la dermatosis. En este estudio el CC8 estuvo sobrerrepresentado, sugiriendo que el tipo de complejo clonal puede correlacionar con la fisiopatología de la dermatosis. La relación dosis-respuesta entre ser portador y la severidad del eccema de mano sugiere que el estafilococo dorado agrava la dermatosis o contribuye a la patogénesis.

Conclusión: en los pacientes con eccema de mano, la colonización por estafilococo dorado es más permanente que ocasional y aumenta la severidad de la dermatosis.

Zonía Robenne-Moore

Utz S, Suter VGA, Cazzaniga S, Borradori L, Feldmeyer L. Outcome and long-term treatment protocol for topical tacrolimus in oral lichen planus (Evolución y protocolo de tratamiento a largo plazo del tacrolimus tópico en el liquen plano oral). J Eur Acad Dermatol Venereol 2022; 36 (12): 2459-2465. doi: 10.1111/jdv.18457.

Introducción: el liquen plano oral es una enfermedad inflamatoria mucocutánea que en su forma erosiva afecta la calidad de vida y causa desnutrición y pérdida de peso. Debido a que las opciones terapéuticas efectivas son limitadas, el tratamiento del liquen plano oral sigue siendo un desafío. Si bien el tratamiento de primera línea del liquen plano oral consiste en corticosteroides tópicos, en pacientes con un curso resistente se

recomiendan inhibidores tópicos de la calcineurina. Se ha demostrado que el tacrolimus tópico es útil en el tratamiento del liquen plano oral. Sin embargo, no se han estudiado los efectos a largo plazo y su protocolo óptimo de aplicación con reducción gradual.

Objetivo: analizar la respuesta clínica de los pacientes con liquen plano oral tratados con tacrolimus tópico con un enfoque en el esquema terapéutico óptimo a largo plazo.

Métodos: se realizó un análisis retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados con liquen plano oral y tratados con tacrolimus tópico después del fracaso del tratamiento con corticosteroides tópicos potentes, en un hospital en Suiza entre 2015 y 2020. El inhibidor de la calcineurina se administró mediante enjuagues bucales con duración de 5 minutos de una fórmula magistral de tacrolimus al 0.03%. La respuesta clínica objetiva se midió mediante una escala de 4 puntos (remisión completa, remisión mayor, remisión parcial y sin respuesta), y el deterioro subjetivo en una escala de 3 puntos (severo, moderado y ninguno). Se realizó un análisis longitudinal discreto clasificando las visitas disponibles en puntos de tiempo predefinidos: 0 (línea de base), 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48 y 60 meses. Las pruebas de tendencia lineal se utilizaron para evaluar los diferentes cambios de resultados a lo largo de las visitas utilizando ecuaciones de estimación generalizadas. Se utilizó el estimador de Kaplan-Meier para calcular las probabilidades acumulativas de la incidencia de resultados específicos en el seguimiento. El coeficiente kappa de Cohen se determinó para calcular el grado de concordancia entre la mejora objetiva frente a la subjetiva en el seguimiento y se presentó con su IC del 95%. Estos análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa SPSS v.26.

Resultados: Se incluyeron 57 pacientes (74% mujeres; mediana de edad: 66 años), la mayoría

de ellos (98%) habían recibido tratamiento previo con esteroides tópicos. El número acumulado de pacientes perdidos durante el seguimiento fue de 19 pacientes después de 12 meses y 52 pacientes después de 60 meses. Después de la introducción de tacrolimus tópico, el 28, 62, 87 y 97% de los pacientes alcanzaron la remisión objetiva (mayor o completa) después de 3, 6, 12 y 24 meses, respectivamente. La remisión subjetiva se reportó en un 16, 48, 69 y 83% después de 3, 6, 12 y 24 meses de tratamiento, respectivamente. La frecuencia del tratamiento podría reducirse de manera gradual de inicialmente dos veces al día a una vez al día o menos en un 28, 61, 78 y 87% después de 3, 6, 12 y 24 meses, respectivamente. El 41% de los pacientes suspendió por completo el tratamiento en algún momento, pero el 67% de ellos experimentó una recaída después de una mediana de 3.3 meses. En este estudio retrospectivo se encontró que cuatro pacientes (7%) manifestaron un carcinoma de células escamosas (CEC) durante el periodo de observación. De ellos, la mitad eran del sexo femenino, con mediana de edad de 80 años (intervalo: 59-82 años). Todos fueron diagnosticados en una etapa temprana. La mediana de duración de la administración de tacrolimus fue de 20.5 meses (intervalo: 1-36 meses) hasta el diagnóstico de carcinoma de células escamosas oral; en un paciente, con índice tabáquico de 30 paquetes/año, esto fue de sólo un mes. Tres pacientes continuaron con tacrolimus tras la intervención oncoquirúrgica, mientras que uno lo suspendió.

Conclusiones: el tacrolimus tópico es una opción valiosa como tratamiento de segunda línea para los pacientes con liquen plano oral resistente a los corticosteroides tópicos de alta potencia. Una vez que el liquen plano oral se controla satisfactoriamente con colutorios de tacrolimus 0.03% dos veces al día, la frecuencia puede reducirse a una terapia de mantenimiento dirigida a prevenir recaídas. Los signos de actividad

clínica y las molestias y el dolor subjetivos deben guiar la terapia. La interrupción completa es posible solamente en una minoría de pacientes. El seguimiento regular es obligatorio para reconocer la transformación maligna en una etapa temprana. La inflamación crónica como causa de carcinogénesis se ha demostrado en diversas enfermedades, lo que posiblemente explique por qué los pacientes con formas erosivas de liquen plano oral muestran con mayor frecuencia una transformación maligna. En la actualidad no hay evidencia sólida que indique que el tacrolimus aumente el riesgo de transformación maligna del liquen plano oral.

Diana Morales

Haggenmüller S, Maron RC, Hekler A, Utikal JS, et al. Skin cancer classification via convolutional neural networks: systematic review of studies involving human experts (Clasificación del cáncer de piel a través de redes neuronales convolucionales: revisión sistemática de estudios que incluyen expertos humanos). Eur J Cancer 2021; 156: 202-16. doi: 10.1016/j.ejca.2021.06.049.

Introducción: las redes neuronales convolucionales tienen una arquitectura específicamente diseñada para el análisis de imágenes, comúnmente entrenadas vía aprendizaje supervisado. Utilizan datos como imágenes dermatoscópicas con su diagnóstico correspondiente, para aprender la relación entre éstos. Con lo anterior, pueden usar lo aprendido para aplicarlo a imágenes no conocidas y clasificarlas con base en características identificadas. Esta revisión sistemática presenta lo más reciente de la clasificación automatizada basada en inteligencia artificial del melanoma comparada con expertos humanos.

Material y métodos: se buscaron artículos entre 2017 y 2021. Los estudios se revisaron con

enfoque a la potencial relevancia clínica de los resultados reportados.

Resultados: diecinueve estudios comparativos cumplieron los criterios de inclusión. La mayor parte se enfocó en imágenes dermatoscópicas, seguidas de imágenes clínicas e histopatológicas. Los estudios basados en imágenes dermatoscópicas tenían la tarea de realizar principalmente la clasificación binaria entre melanoma-nevo melanocítico o lesión maligna-benigna. Once estudios basados en la clasificación de imágenes dermatoscópicas cumplieron los criterios de inclusión. Brinker y colaboradores compararon el desempeño de su clasificador con los resultados obtenidos por expertos humanos, 157 dermatólogos indicaron su decisión de manejo correspondiente para 100 imágenes. La red neuronal convolucional superó a 136 de 157 dermatólogos con diferentes niveles de experiencia en términos de especificidad y sensibilidad. En el resto de los estudios, las redes neuronales convolucionales tuvieron una superioridad significativa en siete estudios y un rendimiento similar en tres. Un total de seis estudios que usaron imágenes clínicas cumplieron los criterios de inclusión. Fujisawa y colaboradores desarrollaron un algoritmo para la clasificación binaria de lesiones malignas y benignas, y otras 13 dermatosis. Compararon su clasificador con 22 dermatólogos, siendo significativamente superior la red neuronal convolucional. En los demás estudios, dos tuvieron un rendimiento significativamente superior de las redes neuronales convolucionales, tres un rendimiento similar y en uno hubo superioridad de los médicos adscritos. Dos estudios con enfoques comparativos que utilizaron imágenes histopatológicas cumplieron los criterios de inclusión. Hecker y colaboradores compararon el rendimiento de una red neuronal convolucional con los resultados obtenidos de 11 patólogos. La red neuronal convolucional superó significativamente a los participantes en términos de sensibilidad, especificidad y preci-

sión. En otro estudio las redes y los patólogos tuvieron un rendimiento similar.

Discusión: los 19 estudios incluidos demostraron un rendimiento de clasificación al menos equivalente entre las redes neuronales convolucionales y los clínicos. Uno de los principales usos prácticos de la inteligencia artificial con imágenes dermatoscópicas, clínicas e histopatológicas puede ser como sistema de asistencia, desde una perspectiva complementaria en vez de comparativa.

Conclusión: las redes neuronales convolucionales tienen potencial como biomarcadores digitales. No obstante, la mayor parte de los estudios se efectuaron en un escenario experimental basado exclusivamente en imágenes únicas de lesiones sospechosas. Para aumentar la relevancia clínica de los resultados, los estudios futuros de comparación deben realizarse en condiciones menos artificiales.

Simón Guzmán-Bucio

Ng JY, Chew FT. A systematic review of skin ageing genes: gene pleiotropy and genes on the chromosomal band 16q24.3 may drive skin ageing (Una revisión sistemática de los genes del envejecimiento de la piel: la pleiotropía génica y los genes en la banda cromosómica 16q24.3 pueden estimular el envejecimiento de la piel). Sci Rep 2022; 12 (1): 13099. doi: 10.1038/s41598-022-17443-1.

Definición del envejecimiento de la piel: se define como cambios en la piel que ocurren debido al envejecimiento. Los cambios incluyen, aunque no se limitan a, cambios histológicos, morfológicos y fisiológicos. El envejecimiento se entiende como intrínseco causado por factores genéticos y cronológicos, y extrínseco por factores ambientales. Esta revisión se enfoca en los factores intrínsecos que conducen al envejecimiento de la piel.

Antecedentes: el envejecimiento de la piel es un proceso inevitable que se manifiesta como diferentes fenotipos morfológicos en la piel, como arrugas y manchas pigmentadas. Se han descrito diferencias en la manifestación de las características del envejecimiento de la piel según la edad, el sexo y el grupo étnico, a pesar de realizar ajuste respecto a los factores ambientales, como la exposición al sol, respaldando la idea de que la genética influye en el tipo, la intensidad y el ritmo de desarrollo de los diferentes fenotipos del envejecimiento de la piel. De hecho, se ha informado ampliamente en numerosos estudios de asociación del genoma completo (*Genome-wide Association Studies*) que los polimorfismos de nucleótido único (*single nucleotide polymorphisms*) están significativamente asociados ($p < 1E-05$) con fenotipos de envejecimiento de la piel.

Metodología: *identificación de fenotipos de envejecimiento de la piel.* En conjunto, de todas las fuentes consultadas, se identificaron 56 fenotipos que resumidamente pueden agruparse en cuatro categorías por su morfología. El fenotipo A incluye a los relacionados con las arrugas y la flacidez de la piel, el fenotipo B a los relacionados con el color de la piel, el fenotipo C a los relacionados con el cáncer de piel y el fenotipo D a los de impresión global de la piel. *Identificación de genes del envejecimiento de la piel que contengan polimorfismos de nucleótido único asociados con fenotipos del envejecimiento de la piel.* Se realizó una búsqueda bibliográfica de estudios de asociación del genoma completo utilizando las bases de datos de *Embase*, *PubMed* y *Web of Science*. Los resultados se limitaron a los artículos en inglés publicados en cualquier momento antes e incluyendo el año 2021. *Identificación de genes pleiotrópicos.* Se definió la pleiotropía como un gen que está asociado con fenotipos de envejecimiento de la piel morfológicamente distintos (por ejemplo, arrugas en la frente y manchas de pigmento).

Resultados: se identificaron 44 publicaciones durante la búsqueda y el proceso de selección posterior. Hay 2349 polimorfismos de nucleótido único que hacen 3703 asociaciones con fenotipos de envejecimiento de la piel ($p < 1E-05$). Observaron que, si bien hay abundancia de asociaciones con significación del valor $p < 1E-05$, sólo 19 asociaciones de fenotipo SNP son corroboradas por otros estudios en el mismo nivel de significación o mejor. Crearon una lista completa de genes que asociaron con los fenotipos del envejecimiento de la piel en las etnias de todo el mundo. Informaron que la mayor parte de los genes pleiotrópicos del envejecimiento de la piel son genes del color de la piel, genes en la banda cromosómica 16q24.3 y de su vecindad intergénica inmediata. Descubrimientos recientes proponen que los genes del color de la piel se vinculan con algo más que fenotipos relacionados con el color de la piel. La piel envejecida y la piel joven tienen diferentes niveles de expresión en los genes del envejecimiento de la piel pleiotrópicos. El envejecimiento cronológico está asociado con la regulación positiva de *AGR3*, *DSTYK* y *TPCN2*, y la regulación negativa de *BNC2*, *EDNRB*, *MC1R*, *SHC4* y *TYR* en la piel envejecida. *BNC2*, *MC1R*, *SHC4* y *TYR* son genes pleiotrópicos, además de ser genes del color de la piel.

Limitaciones: si bien existe una diversidad en los métodos de evaluación de los fenotipos de envejecimiento de la piel en todos los artículos, la mayor parte de ellos todavía se basan en métodos de evaluación visual. A menudo la asociación entre un polimorfismo de nucleótido único y un fenotipo de envejecimiento de la piel dado no pudo replicarse. Esto podría deberse a varias razones: muchos fenotipos del envejecimiento de la piel están poco estudiados, o la heredabilidad del polimorfismo de nucleótido único difiere en distintas poblaciones en diversos entornos, o el envejecimiento de la piel es el efecto acumulativo de múltiples polimorfismos de nucleótido único del mismo gen.

Conclusión: la pleiotropía es un tema recurrente entre los genes del envejecimiento de la piel; varios estudios de expresión génica muestran una imagen coherente de que la mayor parte de estos genes están regulados hacia arriba o hacia abajo con la edad cronológica, y la mayor parte de los genes del envejecimiento de la piel están confinados espacialmente dentro de la banda cromosómica 16q24.3, o son genes del color de la piel en otras partes del genoma.

Simón Guzmán-Bucio

Barber K. Rejected. Want to know why? (Rechazado. ¿Quieres saber por qué?). J Cutan Med Surg 2022; 26 (5): 461-464. doi: 10.1177/12034754221123357.

Introducción: Las tres razones principales para el rechazo editorial de un manuscrito enviado al *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* son: (1) falta de comprensión de los objetivos y el alcance de la revista; (2) envío de un manuscrito que no tiene el formato de acuerdo con los estándares de la revista y (3) la presentación de una autoría a conveniencia.

Objetivos y alcance: los objetivos y el alcance son el punto de referencia que utilizan los editores de revistas para tomar la “primera decisión” sobre cualquier manuscrito. Los objetivos y el alcance no sólo definen la revista, sino que también predicen el número de lectores de la misma y sirven como herramienta para ayudar a reflexionar y garantizar que su manuscrito tenga el mayor impacto.

Formato: los editores reconocen que la tasa de aceptación de manuscritos de la mayor parte de las revistas es inferior al 20%, y esto crea una situación en la que los manuscritos se envían secuencialmente a varias revistas a lo largo del tiempo. Desafortunadamente, las revistas no han desarrollado formatos estandarizados. No

apegarse a las directrices para la presentación de manuscritos casi siempre asegura el rechazo.

Autoría: el número de autores que reclaman la autoría empieza, una vez más, a aumentar. Como recordatorio, la recopilación de datos no califica para la autoría, y se espera que los autores cumplan con TODAS las siguientes condiciones: hizo una contribución sustancial al concepto o diseño del trabajo; redactó el artículo o lo revisó críticamente; aprobó la versión a ser publicada; participó lo suficiente en el trabajo para asumir la responsabilidad pública.

Simón Guzmán-Bucio

Crowley JS, Silverstein ML, Reghunathan M, Gosman AA. Glabellar botulinum toxin injection improves depression scores: A systematic review and meta-analysis (La inyección de toxina botulínica en la glabella mejora las puntuaciones de la depresión: revisión sistemática y metanálisis). Plast Reconstr Surg 2022; 150 (1): 211e-220e. doi: 10.1097/PRS.00000000000009240.

El trastorno depresivo mayor es el resultado de interacciones entre factores psicosociales, genéticos y ambientales que se combinan para producir síntomas que incluyen un estado de ánimo triste o deprimido, pérdida de interés, entre otros. La onabotulinumtoxinA es una proteína neurotóxica comercializada bajo el nombre comercial de Botox, ésta se une a los receptores presinápticos en las terminales nerviosas, impidiendo la liberación de acetilcolina y provocando un efecto de bloqueo neuromuscular. En los últimos 15 años, ha surgido una indicación potencial para la onabotulinumtoxinA. Las inyecciones faciales de ésta pueden correlacionarse con reducciones en las puntuaciones comúnmente utilizadas para evaluar el trastorno depresivo mayor. Este estudio tiene como objetivo revisar sistemáticamente la evidencia de la inyección de onabotulinumtoxinA en la

glabella como tratamiento médico alternativo y complementario del trastorno depresivo mayor.

Pacientes y métodos: se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Cochrane Library, Embase y Scopus en agosto de 2020 para los años 1980 a 2020. Sólo se consideraron ensayos controlados con distribución al azar y estudios de cohorte prospectivos sin distribución al azar. Aunque se usaron diferentes escalas de depresión en los diversos estudios, la escala de depresión de Hamilton, la escala de depresión de Montgomery-Asberg y las escalas de inventario de depresión de Beck están altamente interrelacionadas.

Resultados: nueve artículos cumplieron con los criterios de inclusión. En todos los estudios, los participantes habían recibido un diagnóstico clínico de trastorno depresivo mayor, excepto en un estudio. La dosis más común fue de 29 U para mujeres y de 39 U para hombres. Todos los ensayos controlados con distribución al azar informaron mejoría en las puntuaciones promedio de depresión en comparación con el grupo placebo a las 6 semanas después del tratamiento. Se realizó un metanálisis de las diferencias promedio en la puntuación de depresión desde el inicio hasta las 6 semanas en los cinco ensayos controlados con distribución al azar. El tratamiento con onabotulinumtoxinA se asoció con reducción de 8.39 puntos en las puntuaciones de depresión en comparación con el placebo (IC95%, -11.74 a -5.04; $p < 0.0001$; $I^2 = 73.6\%$). Se efectuó un segundo metanálisis sobre la diferencia estandarizada de medias del tratamiento con onabotulinumtoxinA en los nueve estudios. Este análisis demostró una diferencia estandarizada de medias estadísticamente significativa de -1.61 (IC95%, -1.91 a 1.31; $p < 0.0001$; $I^2 = 37.5\%$).

Discusión: las inyecciones de onabotulinumtoxinA en la glabella pueden ser una terapia eficaz en

el tratamiento del trastorno depresivo mayor. Una teoría central de esta discusión es la hipótesis de la retroalimentación facial: las expresiones faciales muestran simultáneamente emociones externas al mismo tiempo que envían retroalimentación sensorial al cerebro, lo que influye en las emociones internas. En el contexto de esta teoría, se deduce que la administración de onabotulinumtoxinA para paralizar temporalmente el prócer y el corrugador puede inhibir las señales propioceptivas negativas asociadas con la activación de estos músculos, lo que proporciona un efecto terapéutico en el estado de ánimo. Otras posibles explicaciones incluyen una mejor autoestima debido a una mejoría estética, entre otras. Por otra parte, dos de los estudios incluidos aquí demostraron mejorías continuas en las puntuaciones de depresión incluso después de los efectos cosméticos.

Conclusiones: la inyección de onabotulinumtoxinA en la glabella es un tratamiento seguro y probablemente eficaz contra el trastorno depresivo mayor. Puede ser parte del algoritmo de tratamiento para pacientes que no toleran los antidepresivos, o como complemento para pacientes que tienen depresión resistente al tratamiento.

Simón Guzmán-Bucio

Zhong L, Wang Q, Li M, Hao P. Efficacy and safety of liquid nitrogen cryotherapy for lichen simplex chronicus: A meta-analysis (Eficacia y seguridad de la crioterapia con nitrógeno líquido en el liquen simple crónico). *Dermatology* 2022; 238 (3): 454-463. doi: 10.1159/000518897.

El liquen simple crónico es una enfermedad cutánea localizada con disfunción neurológica caracterizada por liquenificación de la piel y prurito intenso. La hiperplasia de la epidermis es importante y se debe al rascado crónico, apareciendo típicamente en áreas

localizadas, donde el paciente alcanza a rascarse. Se estima que ocurre en aproximadamente el 12% de la población, con mayor prevalencia entre los 30 y 50 años, debido al aumento significativo del estrés en esta etapa; más común en mujeres. El diagnóstico de esta enfermedad es clínico, que incluye un interrogatorio dirigido y el examen físico. El objetivo de tratamiento es aliviar el prurito, reducir la inflamación y la irritación y mejorar el aspecto de la piel afectada.

No existen guías estandarizadas para el tratamiento del liquen simple crónico; sin embargo, existen varias revisiones sistemáticas sobre el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Estos tratamientos incluyen oclusión de la zona, terapias antiinflamatorias tópicas con corticosteroides, emolientes tópicos, antihistamínicos, antibióticos, inhibidores de calcineurina, fototerapia, ansiolíticos y toxina botulínica; rara vez se menciona la terapia con nitrógeno líquido, el cual se considera no tóxico, barato y fácil de operar, de uso común para tratar el liquen simple crónico con buenos efectos y pocas reacciones adversas, induce la parálisis de las terminaciones nerviosas en el área afectada, bloqueando el círculo vicioso de prurito-rascado-lesión cutánea-prurito y reduciendo el área de lesión de los pacientes. La lesión debe entrar en contacto con un hisopo de algodón mojado con nitrógeno líquido durante 10 segundos por cada ronda de tratamiento clínico.

Los autores encontraron estudios que evaluaron el uso combinado de nitrógeno líquido de contacto, comparado con otros tratamientos, con eficacia significativa y alta seguridad, especialmente en lesiones hipertróficas que no responden a terapia farmacológica. Por tanto, realizaron un metanálisis para evaluar la eficacia y la seguridad de nitrógeno líquido de contacto en el tratamiento de liquen simple crónico. Realizaron una revisión sistemática y un metanálisis

de ensayos clínicos con distribución al azar de crioterapia en el tratamiento del liquen simple crónico.

Se realizó búsqueda en la bibliografía publicada hasta agosto de 2020 en ocho bases de datos importantes en inglés y chino. Dos investigadores leyeron de forma independiente los resúmenes, los títulos y finalmente verificaron de forma cruzada los estudios incluidos. Luego, se examinó el texto completo de estos estudios de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. Si surgía un desacuerdo sobre la inclusión del estudio, un tercer investigador decidió si el estudio debía ser incluido.

Los criterios de elegibilidad fueron: ensayos clínicos con distribución al azar, participantes con diagnóstico clínicamente definido de liquen simple crónico y sin administración de terapias convencionales en las últimas dos semanas; se evaluó un grupo de intervención *versus* un grupo de control.

El resultado primario fue la tasa efectiva clínica total, que se evaluó por las tasas de mejoría de la puntuación total de las lesiones cutáneas antes y después del tratamiento, incluido el grado de prurito, la respuesta inflamatoria de las lesiones cutáneas, el grosor y el área de la piel. El resultado secundario fue la incidencia de eventos adversos cutáneos.

Obtuvieron un total de 258 artículos mediante la búsqueda en las bases de datos y se retuvieron 102 artículos mediante la eliminación de duplicados; posterior a revisar los títulos y resúmenes, se retuvieron 28 artículos que eran potencialmente relevantes; 16 artículos se excluyeron adicionalmente según los criterios de inclusión. Por último, se utilizaron 12 ensayos clínicos con distribución al azar para el metanálisis, lo que representó un total de 1066 casos de liquen simple crónico.

Los estudios se publicaron entre 1995 y 2019, éstos se publicaron en chino en 11 provincias de China. El diagnóstico de líquen simple crónico se basó en los criterios de diagnóstico de la Dermatología Clínica de China y cumplió con los criterios de diagnóstico de la 22^a Academia Europea de Dermatología y Venerología.

El procedimiento implicó tocar directamente y presionar suavemente la superficie de la piel con un hisopo de algodón saturado de nitrógeno líquido hasta que las lesiones de la piel se volvieran eritematosas y ligeramente edematosas y la frecuencia del tratamiento varió entre dos veces por semana hasta una vez cada dos semanas.

Se utilizaron los resultados de los 12 ensayos clínicos con distribución al azar para el metanálisis con 1066 casos. Se encontró que la tasa efectiva clínica total de nitrógeno líquido en el tratamiento de líquen simple crónico fue mejor que la de los controles.

Además, se evaluaron las diferencias en la eficacia del uso de nitrógeno líquido como monoterapia *versus* nitrógeno líquido en tratamiento combinado con otras terapias a través del análisis de subgrupos en los que no se observaron diferencias en las tasas clínicas efectivas totales entre los pacientes que recibían el nitrógeno líquido en monoterapia y los controles. Sin embargo, sí hubo diferencias significativas en las tasas de eficacia clínica entre nitrógeno líquido en combinación con otros tratamientos tópicos en comparación con los controles; también se observaron diferencias significativas en la tasa

efectiva del nitrógeno líquido en combinación con tratamientos orales *versus* los controles.

Los resultados, en general, muestran que el nitrógeno líquido como monoterapia no es más efectivo que la administración de terapias combinadas, pero que la adición de nitrógeno líquido al tratamiento convencional mejora la clínica del líquen simple crónico.

La otra variante que se estudió en este metanálisis fue la frecuencia de aplicación de nitrógeno líquido, sin observar diferencia entre los esquemas aplicados, de sesiones dos veces por semana, una vez por semana o una vez cada dos semanas.

En relación con los desenlaces secundarios (efectos adversos), hubo 508 participantes que proporcionaron datos para este resultado; no hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de efectos adversos cutáneos en el grupo que recibió la terapia con nitrógeno líquido en comparación con el grupo control. Entre los efectos adversos reportados, están los relacionados con la administración concomitante de las terapias orales, como náusea, mareo y somnolencia, y los asociados con el nitrógeno líquido, como eritema, edema y lesiones ampollasas.

En conclusión, el nitrógeno líquido es una buena opción como terapia coadyuvante a las terapias cotidianas para los pacientes con líquen simple crónico, con baja incidencia de efectos adversos y periodos de aplicación prolongados.

Lorena Moreno-Ordaz