

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

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v67i2.8760>

Faith EF, Shah SD, Braun M, Pope E, Lara-Corrales I, Witman PM, Harfmann K, Bradley F, Keesari R, Jackson K, Hallagan A, Frieden I. Incidence and clinical factors associated with ulceration in infantile hemangiomas (*Incidencia y factores clínicos asociados con ulceración en hemangioma infantil*). J Am Acad Dermatol 2023; 88L. doi: 10.1016/j.jaad.2022.10.047.

Introducción: la ulceración es una de las complicaciones más comunes de los hemangiomas infantiles (HI). Las morbilidades asociadas incluyen dolor, sangrado, riesgo de infección y cicatrices. La incidencia de ulceración varía entre el 15 y el 30% en hospitales de tercer nivel, antes de la introducción de bloqueadores- β en 2008. En un estudio prospectivo de 1096 pacientes, la incidencia de ulceración fue del 15.8% y los factores asociados eran tamaño más grande, un tipo clínicamente mixto, topografía y localización en el labio inferior, cuello o la región anogenital. Este estudio examina hemangiomas infantiles con y sin ulceración para elucidar incidencia y factores asociados.

Materiales y métodos: este estudio retrospectivo de 3 hospitales tuvo el objetivo de analizar la incidencia de ulceración como complicación de hemangiomas infantiles. El objetivo secundario fue caracterizar los rasgos clínicos asociados con ulceración, como tamaño, localización, datos demográficos y aspectos clínicos. Los hemangiomas infantiles se clasificaron clínicamente en

superficial, mixto y profundo, y por topografía en localizado, segmentario, indeterminado, multifocal (5 o más hemangiomas infantiles) y múltiple (menos de cinco hemangiomas infantiles). El análisis casuístico incluyó una prueba binominal de una variable para estimar la incidencia y una regresión logística multivariable para determinar los factores que se asociaron con ulceración.

Resultados: de 1722 pacientes registrados, 197 tenían una ulceración que resultó en una incidencia del 11.4%, significativamente menor que el 15.8% reportado antes del comienzo de la administración de bloqueadores- β . La edad mediana de los pacientes con ulceración fue de 14.2 semanas, significativamente menor de las 16.3 semanas que mostraron los pacientes sin ulceración. El riesgo de ulceración fue más amplio en hemangiomas superficiales y los mixtos con un componente superficial grueso. Los hemangiomas de más de 5 cm tenían mayor tendencia de ulcerar en comparación con los más pequeños. Los que estaban en la zona del pañal y en la extremidad superior tendían a ulcerar más frecuentemente, mientras los localizados en el rostro y la piel cabelluda se ulceraron con menos frecuencia. En un análisis multivariado, el sexo, la raza, la morfología del hemangioma infantil, la ubicación en el pañal y tamaño del hemangioma infantil se asociaron con ulceración. En comparación con sujetos caucásicos, la probabilidad de ulceración fue dos veces mayor en niños de raza negra, siete

veces mayor con otra raza y fue 77% menor en los caucásicos hispanos.

Discusión: la tasa de intervención en los hemangiomas infantiles varía entre el 10 y el 38% poco después de la aprobación de ese tratamiento por la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos. Es probable que el tratamiento de los hemangiomas infantiles disminuya la incidencia de ulceración, debido a que este estudio demuestra una incidencia menor que antes. La fisiopatología de ulceración en los hemangiomas infantiles se desconoce y hay un subconjunto de pacientes que empeoran con la administración de bloqueadores- β según reportes de caso. Si hay una indicación para la administración de bloqueadores- β sistémicos, los autores recomiendan empezar con propranolol a dosis baja (menos de 1 mg/kg al día) y aumentar lentamente la dosis al empezar la epitelización de la lesión. Hay diferencias entre este estudio y los previos según los factores asociados con ulceración. En análisis mono-variable la morfología segmentaria e indeterminada se asoció con ulceración, mientras que en análisis multivariable solamente la morfología indeterminada se asoció de manera significativa. De acuerdo con estudios anteriores, la ubicación en el pañal tiene mayor riesgo de ulceración, probablemente debido a la fricción constante y maceración. Los médicos reconocen que los hemangiomas infantiles en áreas visibles (cabeza, cuello) corren el riesgo de deformidad o deficiencia funcional y por eso los tratan más temprano. Por el contrario, los hemangiomas infantiles en las extremidades superiores tienen mayor riesgo de ulceración porque los médicos no los tratan debido al hecho de que no implican alto riesgo de ulceración.

Conclusión: la incidencia de ulceración en los hemangiomas infantiles disminuyó después de la introducción del tratamiento con bloqueador- β . La localización segmentaria parcial, en la zona del pañal y tamaño más grande son factores asociados con ulceración y requieren trata-

miento proactivo. Los pacientes de ascendencia africana, hispanos y otros tienen mayor riesgo de ulceración.

Zonía Robenne-Moore

Brown A, Kim SJ. Detecting elder abuse in dermatology: A clinical and practical review (Detectar abuso a ancianos en dermatología: resumen clínico y práctico). J Am Acad Dermatol 2023. doi: 10.1016/j.jaad.2023.02.003.

Introducción: el CDC define abuso de un anciano(a) como un acto intencional o falta de acción por parte de un cuidador(a) u otra persona con una relación de confianza que cause o crea el riesgo de daño a un adulto mayor. Hay cinco tipos de abuso de un anciano(a): físico, psicológico, verbal, explotación financiera y negligencia. La ONU predice que entre 2015 y 2050 la proporción de la población mayor a 60 años crecerá, casi duplicando las cifras desde un 12 al 22%. Cada año, miles de millones de dólares se pierden en ingresos faltados, asistencia médica, servicios sociales y gastos legales además de dañar a millones de adultos y reducir sus años de vida. El riesgo de muerte es tres veces más alto en adultos maltratados después de ajustar otros factores. Más del 60% de los médicos nunca ha preguntado a sus pacientes mayores sobre el abuso. Debido a que adultos mayores de 65 años contribuyen a más del 40% de visitas a dermatólogos en Estados Unidos, los dermatólogos desempeñan un papel importante en la identificación de abuso físico, sexual y negligencia hacia los ancianos.

Materiales y métodos: este estudio es una revisión sistemática y narrativa. Los autores buscaron por PubMed dos veces. Primero buscaron los términos *Elder abuse* O *Elder mistreatment* Y *dermatology* (abuso de ancianos O maltrato de ancianos Y dermatología). Incluyeron los 7 resultados y examinaron todas las referencias si se publicó en Estados Unidos y eran relevantes. La

segunda búsqueda con los términos *elder abuse* O *elder mistreatment* Y *screening tool* O *screening method* (abuso de ancianos O maltrato de ancianos E instrumental de detección O método de revisión). De los 90 resultados, seleccionaron los artículos publicados en Estados Unidos que eran metanálisis, una revisión sistemática o un ensayo controlado con distribución al azar.

Factores de riesgo, manifestaciones cutáneas y diagnóstico:

Los factores de riesgo incluyen edad avanzada, sexo femenino, bajos recursos económicos, discapacidades funcionales, deficiencia cognitiva y raza no caucásica. La mayoría de los cuidadores eran miembros de la familia, entonces el 40% de los abusadores eran esposos(as) y el 50% niños(as) o nietos(as). El abusador generalmente llevaba años cuidando al anciano (promedio 9.5 años) y frecuentemente había un conflicto antiguo entre ellos. Los factores de riesgo de cuidadores abusivos(as) fueron: alcoholismo, adicción a drogas, trastornos mentales, dependencia financiera del anciano, abuso como niño, antecedente de violencia y carga de trabajo (por ejemplo, casas de retiro). La sospecha de abuso provenía de laceraciones, fracturas, alopecia traumática y equimosis. Las mordeduras y laceraciones en los labios sugirieron alimentación forzada o hecho de amordazar. Se asoció también dermatitis genital recurrente (por contacto prolongado con heces u orina) y manifestaciones de deficiencias nutricionales (incluyendo púrpura, petequia, queilitis, pelagra foto-sensitiva y frinoderma). En pieles mayores o con la administración de aspirina y anticoagulantes, los moretones pueden parecer más graves de lo que son. Hay que prestar más atención siempre y cuando la historia sea recurrente, haya heridas no tratadas y múltiples heridas o moretones en diferentes etapas de sanación.

Detección y acción: se han propuesto múltiples instrumentales para detectar el abuso a ancianos, pero no se han validado en varios centros ni han mostrado evidencia de mejor resultado clínico.

El artículo muestra varios cuestionarios que pueden usarse sin detallar las preguntas. Una prometedora y más nueva se llama instrumento para la identificación de abuso de ancianos en urgencias (*Emergency Department Senior Abuse Identification [ED Senior AID] tool*); se hacen dos preguntas: “¿Alguien cercano(a) a usted le ha dañado?” y “¿Alguien cercano(a) a usted ha fallado en darle el cuidado que necesita?”, si sale positivo, se ocupa el cuestionario *ED Senior AID*. Es importante siempre preguntar al paciente y al cuidador separadamente y alertar a las autoridades adecuadas.

Conclusión: hasta el día de hoy, no hay un currículo formal para dermatólogos que aborde el maltrato de ancianos, aunque sí existe para urgencias, anestesia, geriatría y ginecología. Con una sola hora de adiestramiento, los médicos tienen significativamente más probabilidad de sentirse cómodos al examinar a un paciente en cuanto a maltrato. Los dermatólogos tienen la capacidad única de identificar víctimas de abuso al revisar toda la piel del adulto mayor. Como todos los médicos y clínicos, los dermatólogos tienen la obligación legal, moral y ética de reportar sospecha de maltrato a ancianos.

Zonía Robenne-Moore

Hirschmann JV, Raugi GJ. Lower limb cellulitis and its mimics: part I. Lower limb cellulitis (Celulitis de miembros inferiores y sus imitadores: parte I. Celulitis de miembros inferiores). J Am Acad Dermatol 2012; 67 (2): 163.e1-176. doi: 10.1016/j.jaad.2012.03.024.

El término celulitis se utiliza para infecciones superficiales, difusas. La erisipela se define como afección a la dermis superficial, incluidos los vasos linfáticos superficiales. La diferenciación en el examen es que la erisipela tiene bordes de inflamación más claramente delineados, con recurrencia anual del 8 al 20%; los factores de riesgo de ambas afecciones son la edad,

la obesidad, la insuficiencia venosa, el edema (especialmente linfedema), piel dañada por ulceración, traumatismos o afecciones dermatológicas, como el eccema y tiña de los pies.

La patogenia está dada por inoculación de organismos, como estreptococos, estafilococos, bacilos gramnegativos, sospechando microorganismos inusuales en los pacientes inmunodeprimidos (lupus eritematoso sistémico, trasplante de órganos o terapia con corticosteroides sistémicos), con enfermedad hepática crónica, mordeduras de animales, inmersión en agua salada o dulce y traumatismo penetrante, donde *Escherichia coli*, especies de *Aeromonas*, *Haemophilus influenzae*, *Serratia marcescens*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Acinetobacter*, *Enterobacter cloacae*, especies de *Pasteurella*, *Campylobacter fetus*, especies de *Vibrio* (*V. vulnificus*, *V. parahemolyticus* y *V. cholerae*) podrían ser los causantes; estos microorganismos logran penetrar la barrera cutánea por defectos en la superficie cutánea, como edema, insuficiencia venosa, obesidad, traumatismo, ulceración o trastornos dermatológicos o en algunos de los casos se asocia con diseminación hematogéna. En términos clínicos se muestra como eritema, edema, calor, dolor o sensibilidad, vesículas o ampollas subepidérmicas, pústulas, ulceración asociados con fiebre y los síntomas sistémicos en un 30 al 80% de los pacientes con celulitis. El diagnóstico es clínico, en algunos casos con aumento en VSG, PCR con cultivos o biopsias positivos a estreptococos de varios grupos en alrededor del 75 al 90% de los casos; es importante resaltar que un valor normal en cualquiera de estos estudios no excluye el diagnóstico de celulitis. En general, un régimen de 5 días de antimicrobianos orales efectivos contra estreptococos y *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina, como dicloxacilina o cefalexina, asociado con un curso de antiinflamatorios no esteroides, junto con un breve esquema de corticosteroides orales debería ser

suficiente para acortar significativamente la duración de la enfermedad y puede reducir la frecuencia de episodios subsiguientes. Las indicaciones recomendadas para la administración de antimicrobianos activos contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) incluyen celulitis purulenta, pacientes gravemente enfermos, aquéllos con evidencia de MRSA en otros lugares y falta de respuesta al tratamiento dirigido contra *Staphylococcus aureus* susceptible a meticilina (MSSA); todo esto asociado con el tratamiento adecuado de las anomalías cutáneas predisponentes o concurrentes, como tiña de los pies, traumatismo o eccema venoso (dermatitis por estasis). La elevación de la pierna afectada para promover el drenaje por gravedad del edema y los componentes inflamatorios presentes en el área infectada aceleran el alivio clínico. Además, se recomiendan algunas intervenciones sobre factores predisponentes, como la pérdida de peso y alivio de la insuficiencia venosa crónica, en pacientes con recurrencias a pesar de los esfuerzos por modificar las condiciones predisponentes.

Marysol Macedo-Pérez

Konda D, Chandrashekar L, Dhodapkar R, Ganesh RN, Thappa DM. Clinical markers of herpes simplex virus infection in patients with pemphigus vulgaris (Marcadores clínicos de infección por virus del herpes simple en pacientes con pénfigo vulgar). *J Am Acad Dermatol* 2023; 88 (3): 587-592. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.002.

Introducción: el pénfigo es un grupo de enfermedades ampollosas autoinmunitarias de la piel causado por autoanticuerpos dirigidos en contra de las desmogleínas. Existen factores exógenos o ambientales que influyen en el curso del pénfigo vulgar, de los que el más ampliamente estudiado es el virus herpes simple (VHS). Se han hecho asociaciones entre el VHS y pénfigo severo o lesiones resistentes, así como exacerbaciones y recaídas.

El diagnóstico de infección por VHS en pacientes con pénfigo puede ser desafiante, ya que ambas afecciones muestran ampollas flácidas que causan erosiones dolorosas en la piel y las mucosas. El reconocimiento oportuno de esta sobreinfección ayuda a evitar cambios innecesarios en el tratamiento inmunosupresor y a empezar el tratamiento antiviral. Este estudio se refiere a marcadores clínicos para identificar la infección por VHS en el contexto de un paciente con pénfigo.

Método: estudio descriptivo de 60 pacientes con pénfigo vulgar confirmado, que mostraron lesiones activas en la piel o las mucosas, internados en un hospital en India. La severidad y actividad se midieron con el índice PDAI (*Pemphigus Disease Activity Index*). Se excluyeron los pacientes con remisión u otras enfermedades ampollosas. Todos los pacientes que demostraron infección por VHS se trataron con 400 mg de aciclovir vía oral cada 8 horas durante 10 días. El diagnóstico del VHS se estableció por medio de inmunohistoquímica, inmunofluorescencia o cultivo viral de hisopado de las ampollas.

Resultados: la edad media de los pacientes fue de 45 años, 34 mujeres y 26 hombres. Ninguno de los pacientes tenía antecedente de infección por VHS. De los 60 pacientes 48 mostraron lesiones en la piel y las mucosas, 9 sólo en la piel y 4 sólo en las mucosas. Se confirmó la infección por VHS en 23 casos. En el análisis univariado se observó que la coexistencia de fisuras, costras hemorrágicas, erosiones con márgenes angulados, erosiones lineales y la tasa de sedimentación de eritrocitos elevados se asoció significativamente con la infección por VHS. El PDAI de los 23 pacientes con infección de VHS disminuyó significativamente después de la terapia con aciclovir.

Discusión: en este estudio se confirmó la sobreinfección por VHS en 23 de 60 pacientes con pénfigo. Se compararon los grupos con y sin sobreinfección y no se encontró asociación esta-

dísticamente significativa entre la sobreinfección y la exacerbación de las lesiones o existencia de lesiones resistentes. No se encontró diferencia entre los dos grupos en cuanto a la severidad o duración del cuadro previo al inicio de la terapia inmunosupresora. Se demostró que la severidad del cuadro clínico en pacientes con sobreinfección por VHS disminuyó después del tratamiento con aciclovir.

Conclusión: es posible indicar aciclovir profiláctico en un paciente con pénfigo severo si clínicamente muestra fisuras, costas hemáticas, erosiones lineales, erosiones con márgenes angulados y elevación en VSG.

Karen Uriarte-Ruiz

Bazid H, Shoeib M, El-Sayed S, Mostafa M, Shoeib M, Eldeen E. Study of purine derivatives and their relation to renal disorders in patients with psoriasis (Estudio de los derivados de las purinas y su relación con alteraciones renales en pacientes con psoriasis). Int J Dermatol 2023; 62 (1): 73-78. doi: 10.1111/ijd.16343.

Introducción: la psoriasis es una enfermedad de la piel que se caracteriza por la hiperproliferación de los queratinocitos, lo que conlleva al incremento en la formación de ADN que, en consecuencia, aumenta la síntesis y metabolismo de purinas, resultando en concentraciones más altas de ácido úrico sanguíneo. El ácido úrico es una sustancia que puede causar daño celular. Un estudio reportó que los pacientes con psoriasis tienen concentraciones más altas de ácido úrico en sangre y mayor prevalencia de hiperuricemia en comparación con personas que no la padecen. Este estudio tiene como objetivo investigar si hay correlación entre las concentraciones de derivados de purinas y la función renal de pacientes con psoriasis.

Pacientes y métodos: se realizó un estudio de casos y controles con 30 pacientes con psoriasis

y 30 sujetos sanos, seleccionados al azar por la Consulta Externa de Dermatología del Hospital Universitario de Menoufia (República Árabe de Egipto). La severidad de la enfermedad en pacientes con psoriasis fue evaluada con el índice de PASI. Se tomaron muestras de sangre para determinar las concentraciones de xantina oxidasa y ácido úrico, así como muestras de orina para determinar el cociente de albúmina/creatinina. Todos los datos fueron recolectados, registrados y evaluados estadísticamente usando una computadora personal IBM y el Paquete Estadístico de Ciencias Sociales versión 20 (SPSS Inc.). Se realizaron diversas pruebas estadísticas para determinar la relación entre psoriasis y los parámetros investigados. Se consideró significativo un valor de p inferior a 0.05.

Resultados: el estudio reportó diferencias significativas entre las concentraciones de xantina oxidasa y ácido úrico sanguíneo entre los pacientes enfermos y el grupo control, reportándose en concentraciones aumentadas en los primeros (en promedio 90.6 vs 72.8 de xantina oxidasa sérica y 7.45 vs 4.09 mg/dL de ácido úrico sérico, con valor $p < 0.001$). De igual forma se encontró que las concentraciones de ácido úrico en sangre fueron mayores en pacientes con afectación palmoplantar que en aquéllos sin ella (en promedio 8.43 vs 6.84 mg/dL, con valor $p < 0.018$). Además, el estudio encontró asociaciones positivas entre las concentraciones de xantina oxidasa, ácido úrico sanguíneo y el cociente de albúmina/creatinina, y la puntuación PASI, que es una medida de la gravedad de la enfermedad (los pacientes con índice PASI menor de 12 tuvieron un cociente promedio de 78.3, con un puntaje de 12-20 mostraron un cociente promedio de 132.7 y con un índice mayor de 20 obtuvieron un cociente promedio de 192.1, con valor $p < 0.001$).

Discusión: los resultados mostraron que el cociente de albúmina/creatinina urinaria estaba incrementado de forma significativa en pacientes con psoriasis, en comparación con el grupo con-

rol y que además existía una correlación positiva con la severidad de la enfermedad (es decir, a mayor gravedad en la puntuación PASI, mayor fue el cociente). Asimismo, las concentraciones de ácido úrico igualmente fueron más elevadas en pacientes con psoriasis y se correlacionaron de forma positiva con la aparición de lesiones palmoplantares, esto se debe a que en estos pacientes las lesiones se encuentran más extensas en todo el cuerpo que de forma aislada. Existió correlación positiva entre las concentraciones de ácido úrico y el cociente de albúmina/creatinina urinaria, que sugiere que concentraciones más elevadas de ácido úrico tienen mayores efectos dañinos en el endotelio renal.

Conclusiones: el daño renal se relaciona con frecuencia con la psoriasis y los derivados de purinas pueden servir como marcadores serológicos para pacientes con psoriasis con alto riesgo de alteraciones renales. Se necesita más investigación para estudiar el efecto de los derivados relacionados con las purinas en la función renal en pacientes con psoriasis.

Jorge Alberto Cortez-Vila

Adalsteinsson J, Stoj V, Algzlan H, Swede H, Torbeck R, Ratner D. Limitations in the literature regarding Mohs surgery and staged excision for melanoma: A critical review of quality and data reporting (Limitaciones en la bibliografía con respecto a la cirugía de Mohs y la escisión por etapas contra el melanoma: revisión crítica de la calidad y el reporte de datos). J Am Acad Dermatol 2023; 88 (2): 404-413. doi: 10.1016/j.jaad.2021.02.091.

Introducción: el tratamiento estándar contra el melanoma *in situ*, el lentigo maligno y el melanoma invasor es la escisión local amplia con examen histopatológico, pero en los últimos años, la escisión por etapas y la cirugía micrográfica de Mohs se han vuelto populares debido a las mejoras en la tinción inmunohis-

toquímica, la conservación de tejidos y las bajas tasas de recurrencia. Aunque ambas técnicas no son recomendadas de manera general por las guías de tratamiento, existen muchos estudios que sugieren que podrían ser mejores que el manejo estándar. Debido a la falta de estudios dedicados a calificar la certeza de la creciente evidencia no aleatoria que respalda el uso de estas dos técnicas, el objetivo de los autores es evaluar las limitaciones, la calidad y el informe de datos de todos los estudios que evalúan las tasas de recurrencia local de melanoma después del tratamiento con cirugía micrográfica de Mohs y escisión por etapas.

Metodología: se eligieron 48 artículos publicados en inglés entre 1989 y 2019 que incluyeran los datos de la tasa de recurrencia local (excepto en casos de artículos de revisión, reportes de caso y artículos no publicados en inglés) y que incluyeran al menos cinco pacientes en el estudio. Cada uno de los artículos fue evaluado por dos autores de forma independiente, utilizando la herramienta ROBINS-1 (*Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions* o en español Riesgo de sesgo en estudios sin distribución al azar) que evalúa 7 dominios susceptibles de sesgo.

Resultados: se reportó que de los 48 estudios, 47 fueron evaluados con un sesgo “crítico” o “serio” en al menos una de las siete categorías que evalúa la herramienta ROBINS-1. El dominio clasificado con más frecuencia como sesgo “crítico” fue la escasa definición de los resultados (no se define de manera estándar qué es la tasa de recurrencia local), mientras que la fuente de sesgo “serio” más frecuente fue la falta de datos. El cambio en las intervenciones fue la categoría estudiada que menos sesgo mostró.

Discusión: la calidad de los estudios evaluados en general es baja, debido a la gran proporción de sesgo encontrada. Reconocen como limitación que la herramienta ROBINS-1 es parcialmente subjetiva al evaluador. El escrito

sugiere que para futuros estudios debe buscarse reducir el sesgo con el establecimiento de definiciones consistentes para medir resultados (tasas de recurrencia local), tener un tiempo de seguimiento mínimo y estandarizado para cada paciente, usar pruebas estadísticas descriptivas, datos de referencia cruzada de múltiples proveedores, realizar análisis separados para pacientes que tengan factores que podrían afectar el resultado, entre otras estrategias.

Conclusiones: la bibliografía actual proporciona una base sólida de datos para el tratamiento del melanoma con cirugía micrográfica de Mohs y escisión por etapas, pero necesita mejoras en la metodología para minimizar el sesgo. Las futuras recomendaciones deben provenir de ensayos con distribución al azar bien diseñados que comparen la escisión local amplia contra la cirugía micrográfica de Mohs y la escisión por etapas. Actualmente existe suficiente evidencia para justificar la elaboración de ensayos controlados con distribución al azar de alta calidad en esta área comparando los tipos de manejo.

Jorge Alberto Cortez-Vila

Mata DA, Lian CG, Hafeez F. Determining the association between melanomas and fields of melanocytic dysplasia (*Determinación de la asociación entre melanomas y campos de displasia melanocítica*). Am J Dermatopathol 2023; 45: 90-92. doi: 10.1097/DAD.0000000000002339.

Introducción: los melanomas son un grupo de tumores genética y patológicamente heterogéneo que surgen a partir de lesiones precursoras de cáncer, mediante la adquisición gradual de alteraciones genómicas. Se ha propuesto que los melanomas *in situ* pueden estar asociados con campos de displasia melanocítica, particularmente en la piel con fotodaño, mientras que otros sostienen que la hiperplasia melanocítica de la unión atípica en la periferia de los melanomas es la hiperplasia melanocítica de

la unión de fondo de la piel con fotodaño. Este artículo examina si la hiperplasia melanocítica es intrínseca al melanoma o si se asocia con la exposición prolongada al sol.

Materiales y métodos: se compararon 106 muestras de melanoma cutáneo, con 105 de tumor cutáneo no melanoma (CBC o CEC) sin tumor residual. La hiperplasia melanocítica de la unión se definió como la existencia de múltiples focos de aumento de la intensidad de melanocitos de la unión; la densidad normal se basó en estudios previos con una proporción de melanocitos basales a queratinocitos 1:10 en piel protegida del sol y 1:4 en piel expuesta al sol. Los criterios de clasificación de atipia citológica corresponden a las guías de consenso para los nevos displásicos; atipia leve, moderada y grave con proporciones de área nuclear de melanocitos/área nuclear de queratinocitos basales de 1, 1-1.5 y ≥ 1.5 . La existencia de hiperplasia melanocítica se evaluó en sitios distantes de la cicatriz debido a la aparición ocasional de hiperplasia melanocítica sobre cicatrices.

Resultados: la topografía del sitio de la muestra y el fototipo no difirieron significativamente entre los dos grupos ($p > 0.005$). La atipia ocurrió con una frecuencia significativamente mayor en las muestras de tumores cutáneos con melanoma que en las de no melanoma (55.7 vs 24.8%; $p < 0.001$). La elastosis solar ocurrió con una frecuencia significativamente menor en el melanoma que en los tumores cutáneos no melanoma (8.6 vs 33%; $p < 0.001$). Los resultados demuestran que los melanomas se asociaron con hiperplasia melanocítica de la unión atípica que no podría explicarse únicamente por la extensión del daño solar medido por la elastosis solar.

Discusión: este estudio transversal que comparó especímenes de muestras de tumores cutáneos de melanoma y no melanoma sin tumor residual demostró que la hiperplasia melanocítica atípica de la unión fue más frecuente en especímenes de melanoma independientemente de la exposi-

ción al sol relacionada con la elastosis solar. Los estudios previos encontraron que el traumatismo y la posterior cicatrización de heridas pueden ocasionalmente estimular hiperplasia melanocítica de la unión en la cicatriz resultante en aproximadamente el 8%, por lo que la hiperplasia melanocítica de la unión se evaluó en sitios distantes de la cicatriz. El daño solar crónico induce hiperplasia melanocítica que se acompaña de aumento de la atipia melanocítica, pero la hiperplasia melanocítica inducida por el sol no se correlaciona con la edad, sexo, fototipo, topografía o antecedentes personales de cáncer de piel melanoma o no melanoma. Aún no está claro si estos campos de displasia melanocítica de la unión asociados con el melanoma preceden a la aparición del melanoma como lesiones precursoras o representan características que ocurren después de la melanogénesis. Se justifican estudios futuros para investigar esta cuestión y confirmar estos hallazgos preliminares.

Conclusión: respecto a los resultados del artículo debemos tomar en cuenta la topografía en donde fue tomada la muestra para que tenga más relevancia el resultado de hiperplasia melanocítica de la unión atípica.

María del Carmen Jaramillo-Palacios

Yang J-H, Hayano M, Griffin PT, Amorim JA, et al. Loss of epigenetic information as a cause of mammalian aging (Pérdida de información epigenética como una causa del envejecimiento de los mamíferos). Cell 2023; 186: 1-22. doi: 10.1016/j.cell.2022.12.027.

Introducción: en la década de 1950 se propuso que el envejecimiento es causado por pérdida de información genética debido a mutaciones resultantes del daño del ADN. El tipo de daño más relacionado con el envejecimiento es la rotura de la doble cadena del ADN. Sin embargo, recientemente se ha cuestionado el papel predominante de las mutaciones como causa

del envejecimiento. Las personas con tasas de mutación más altas no muestran evidencia de envejecimiento prematuro, y los mamíferos pueden ser clonados a partir de células somáticas viejas para producir individuos con esperanzas de vida normales. La pérdida de información epigenética, en lugar de genética, como posible causa del envejecimiento surgió de estudios en levaduras. La hipótesis de la relocalización de modificaciones de la cromatina y la posterior Teoría de la información del envejecimiento proponen que el envejecimiento en eucariontes se debe a la pérdida de redes transcripcionales e información epigenética con el tiempo, impulsado por un mecanismo conservado que evolucionó para corregular las respuestas al daño celular, como una rotura de la doble cadena del ADN.

Resultados: *un sistema para inducir el envejecimiento epigenético.* Para crear roturas de la doble cadena del ADN en células y ratones sin causar mutaciones, se utilizó *I-Ppol*, una endonucleasa de *Physarum polycephalum*, que se dirige al genoma del ratón. Los ratones transgénicos se llamaron ratones con cambios inducibles en el epigenoma (CIE) o ratones CIE. *El sistema CIE induce cortes no mutagénicos in vivo.* Se realizó la expresión de *I-Ppol* en todo el cuerpo de ratones de 4 a 6 meses de edad durante 3 semanas. *El sistema CIE fenocopia el envejecimiento in vivo.* A medida que los ratones envejecen, experimentan cambios físicos y fisiológicos característicos, que incluyen alopecia, canas, disminución del peso corporal, etc. Durante la inducción de *I-Ppol*, no hubo diferencias detectables entre los ratones. Diez meses después, los ratones CIE mostraron características típicas del envejecimiento, incluyendo un peso corporal y masa grasa reducidos, independientes del consumo de alimentos. Para determinar si los ratones CIE imitaban los cambios histológicos del envejecimiento, se evaluaron dos tejidos, riñón y piel. Los riñones de los ratones CIE tenían menos glomérulos sanos y el envejecimiento de la piel fue evidente, incluyendo el adelgazamiento subepidérmico y envejecimiento del cabello. *La*

reparación del ADN altera el paisaje epigenético. El envejecimiento está asociado con cambios en las histonas y con modificaciones postranscripcionales. Se detectaron modificaciones en las histonas en células CIE, demostrando que los CIE alteran la información epigenética. *La reparación de roturas de la doble cadena del ADN altera los contactos espaciales de cromatina.* La organización espacial de la cromatina desempeña un papel clave en el control de la expresión génica y en el mantenimiento de la identidad celular. La reparación del ADN altera múltiples capas de información epigenética, incluyendo los contactos espaciales de cromatina. *La reprogramación epigenética restaura un epigenoma joven en ratones CIE.* Para excluir aún más las mutaciones como causa del fenotipo CIE y obtener más información sobre las alteraciones epigenéticas como causa del envejecimiento, se probó el efecto de reiniciar el epigenoma *in vitro* e *in vivo*. La expresión cíclica de los factores Yamanaka *Oct4*, *Sox2*, *Klf4* y *Myc* (OSKM) alivia los síntomas y extiende la esperanza de vida de los ratones envejecidos prematuramente. En un estudio paralelo a éste, se encontró que es posible revertir de manera segura la edad epigenética y los patrones de expresión génica, mediante un proceso que requiere la desmetilación del ADN. Estos hallazgos revelaron que las células tienen una copia de respaldo de información epigenética joven que puede restaurar la identidad celular. La expresión de OSK en células CIE revirtió los cambios en el ARNm asociados con la edad, sin volver tan atrás en la edad para comenzar a borrar la identidad celular o inducir la pluripotencia. La edad epigenética de las células CIE se revirtió hasta un 57%.

Discusión: en este artículo se demostró que la reparación de las roturas de la doble cadena del ADN no mutagénicas provocan la alteración del paisaje epigenético y causan el envejecimiento, consistente con la Teoría de la información del envejecimiento. Al introducir las roturas de la doble cadena del ADN sin causar mutaciones, se proporcionó evidencia de que es la reacción

de la célula al daño y la pérdida resultante de información epigenética lo que impulsa el envejecimiento en mamíferos. Esto explicaría por qué el envejecimiento avanza a través de una serie predecible de cambios moleculares y fisiológicos, a pesar de que el daño del ADN puede ocurrir en cualquier lugar del genoma. Sin embargo, no se descarta la posibilidad de que los efectos de la pérdida de información genómica y epigenómica en la senescencia celular y el envejecimiento se refuercen mutuamente. De hecho, se observa que el avance de la edad epigenética está asociado con un aumento en las roturas de doble cadena del ADN. Afortunadamente, ahora es evidente que los mamíferos retienen una copia de respaldo de la información epigenética joven que puede restaurar de manera segura la función de los tejidos viejos.

Simón Guzmán-Bucio

Nofal AA, Elkholly BM, Abd-Elmonsef ER, Nofal HO. Triple intralesional antigen immunotherapy versus monoantigen in the treatment of multiple recalcitrant warts (*Inmunoterapia con antígeno triple intralesional versus monoantígeno en el tratamiento de verrugas múltiples recalcitrantes*). *Dermatol Ther* 2022; 12 (5): 1225–37. doi: 10.1007/s13555-022-00725-x.

Introducción: diversas modalidades destructivas e inmunoterapéuticas se han usado en el tratamiento de las verrugas. Entre los agentes inmunoterapéuticos está la inmunoterapia antigénica intralesional, que estimula la inmunidad celular contra el virus del papiloma humano tanto en las verrugas inyectadas como en las distantes a éstas. En este estudio, se comparó la eficacia y la seguridad de la inmunoterapia con antígeno triple intralesional compuesto por la prueba cutánea de derivado proteico purificado, el antígeno de *Candida* y la vacuna contra sarampión-rubéola-parotiditis, con la de cada monoantígeno solo en el manejo de las verrugas múltiples extragenitales resistentes.

Métodos: se incluyeron 160 pacientes con verrugas múltiples (3 o más verrugas) resistentes (con al menos 6 meses de duración que no respondieron a dos modalidades de tratamiento) y extragenitales. Se dividieron en 4 grupos de 40 pacientes cada uno: 3 de monoantígeno y uno de triple antígeno. La verruga más grande en cada paciente se inyectó usando una jeringa de insulina en intervalos de 2 semanas, hasta el alivio completo o un máximo de 5 sesiones. Una respuesta completa se registró como desaparición completa, respuesta parcial si se redujeron en tamaño un 50-99% y sin respuesta si hubo menos del 50% de reducción del tamaño.

Resultados: se obtuvo una respuesta completa en el 77.5% de los casos con antígeno triple, del 57.5% con la prueba cutánea de derivado proteico purificado, del 72.5% con el antígeno de *Candida* y del 62.5% con la vacuna contra sarampión-rubéola-parotiditis.

Discusión: la diferencia entre la inmunoterapia con el antígeno triple contra el monoantígeno no fue estadísticamente significativa; sin embargo, se necesita confirmar con estudios en poblaciones más grandes.

Conclusión: la inmunoterapia con antígeno triple es una opción segura y efectiva para tratar verrugas múltiples resistentes.

Simón Guzmán-Bucio

Green JB, Mariwalla K, Coleman K, Ablon G, et al. A large, open-label, phase 3 safety study of daxibotulinumtoxinA for injection in glabellar lines: A focus on safety from the SAKURA 3 Study (*Estudio de seguridad, amplio, abierto, fase 3 de daxibotulinumtoxinA para inyección en las líneas glabellares: enfoque en la seguridad del estudio SAKURA 3*). *Dermatol Surg* 2021; 47: 42-46. doi: 10.1097/DSS.0000000000002463.

Las toxinas botulínicas tipo A (BoNTA) disponibles comercialmente, producidas por la bacteria *Clostridium botulinum*, se usan para inhibir la liberación de neurotransmisores en la unión neuromuscular, lo que conduce al debilitamiento muscular. Debido a que el efecto del debilitamiento muscular no es permanente, los agentes disponibles actualmente requieren un tratamiento repetido, generalmente cada 3 a 4 meses para mantener la suavidad de la frente. Las líneas de las arrugas glabellares pueden profundizarse con la edad, causando una apariencia que a menudo se interpreta como enojada o infeliz; por tanto, muchos pacientes desean múltiples tratamientos por año. Debido a que las toxinas botulínicas son proteínas y se requieren tratamientos repetidos con el tiempo, existe un riesgo teórico de formación de anticuerpos que puede bloquear su función y conducir al fracaso del tratamiento. La daxibotulinumtoxinA (DAXI), una BoNTA formulada con un excipiente peptídico estabilizador novedoso (RTP004), ha demostrado una mediana de respuesta clínica de 27.1 semanas en el tratamiento de las líneas glabellares en 2 ensayos controlados con placebo, con distribución al azar y de dosis única en fase 3.

Métodos: este estudio de fase 3, abierto, multicéntrico evaluó el tratamiento único y repetido de DAXI 40U, con evaluación postratamiento de hasta 84 semanas, un subgrupo de participantes recibió más de un tratamiento. El estudio se realizó en 65 centros de Estados Unidos y Canadá de diciembre de 2016 hasta octubre de 2018.

Resultados: se inscribieron 2691 participantes y recibieron al menos un tratamiento con DAXI. Hubo 1892 sujetos que recibieron sólo un tratamiento con DAXI, 459 que recibieron 2 tratamientos y 340 que recibieron 3 tratamientos, para un total de 3830 tratamientos. De los 2691 sujetos inscritos, 2314 completaron el estudio (86%) y 377 (14%) se retiraron del mismo. *Efectos adversos.* De los 2691 sujetos tratados con DAXI, 1043 (38.8%) reportaron haber ex-

perimentado al menos un efecto adverso. La mayoría fueron de gravedad leve y no relacionados con la administración de DAXI. Un total de 480 sujetos (17.8%) experimentaron efectos adversos relacionados con la administración de DAXI. Hubo 31 efectos adversos graves, ninguno de los cuales se consideró relacionado con el tratamiento. Los efectos adversos más comunes (informados en más del 1% de los sujetos) independientemente de la causalidad fueron dolor de cabeza (5.9%), nasofaringitis (4.4%), dolor en el sitio de la inyección (3.9%) y eritema en el sitio de la inyección (3.3%). La ptosis palpebral relacionada con el tratamiento ocurrió en 34 de 3830 tratamientos (0.9%), 28 (82.4%) fueron de gravedad leve y 6 (17.6%) fueron de gravedad moderada. La mayor parte de las reacciones en el lugar de la inyección fueron de gravedad leve (99% de eritema, 100% de edema y 82% de dolor). *Inmunogenicidad.* Un total de 19 (0.7%) sujetos desarrollaron anticuerpos de unión contra la daxibotulinumtoxinA durante el curso del estudio. Ninguno de estos sujetos resultó positivo para anticuerpos neutralizantes.

Discusión: los hallazgos de los ensayos, que demostraron que el tratamiento con DAXI para las líneas glabellares fue bien tolerado, confirmaron que los perfiles de seguridad eran similares. Los eventos adversos informados en este estudio son comparables con los de los ensayos de otros productos de BoNTA para el tratamiento de las líneas glabellares. El dolor de cabeza fue el efecto adverso reportado con mayor frecuencia en este estudio (5.9%), similar a otros ensayos de BoNTA para uso cosmético (5-12%). La duración típica del beneficio de las BoNTA aprobadas para el tratamiento de las líneas glabellares es de aproximadamente 3 a 4 meses. Por el contrario, DAXI tiene una mediana de tiempo de volver a tener líneas glabellares moderadas o severas de 24.0 semanas, lo que resultará en la necesidad de menos tratamientos por año.

Simón Guzmán-Bucio