

Avances Contemporáneos en Dermatología

**Akemi Rocío Plaza Alcívar
Mateo Sebastián Moya Artieda
Paola Vanessa Flores Guayaquil
Michael Alexander Gomez Ghilino
Jessica Belén Guamán Yunga**

Avances Contemporáneos en Dermatología

Consejo Editorial

María Claudia Parejo Ortiz, Universidad Cooperativa de Colombia

Paula Andrea Mesa Casalins, Universidad Libre Barranquilla

César Augusto Guzmán, Universidad del Sinú Cartagena

Revisores

Xavier Andrés Núñez Verdezoto, Hospital General del Sur de Quito

Oswaldo Enrique Moreno Jaramillo, Universidad San Gregorio de

Portoviejo

Declaración de conflicto de intereses de los autores

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses financieros, personales, académicos o profesionales que puedan haber influido de manera inapropiada en la elaboración, análisis o publicación de este trabajo. Asimismo, confirman que el contenido presentado ha sido desarrollado con criterios de objetividad, transparencia e integridad científica.

Las políticas editoriales de VELSERIS— autoría, conflictos de interés, manejo de correcciones y retractaciones, revisión por pares y conducta editorial — se rigen por las Core Practices publicadas por el Committee on Publication Ethics (COPE), disponibles en publicationethics.org/core-practices.

Publicado por VELSERIS, Manta, Ecuador

ISBN:978-9907-801-57-6 Cámara Ecuatoriana del Libro

<http://doi.org/10.56470/978-9907-801-57-6>

Esta obra se distribuye bajo licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).



Índice de Autores

Akemi Rocío Plaza Alcívar

Médica Universidad Católica Santiago de Guayaquil

Mateo Sebastián Moya Artieda

Médico Cirujano Universidad de las Americas

Médico Cirujano

Paola Vanessa Flores Guayaquil

Médico Universidad de las Americas

MD Privado

Michael Alexander Gomez Ghilino

Médico General Universidad de Guayaquil

Médico General Grimi Med

Jessica Belén Guamán Yunga

Médica Universidad de Cuenca

Índice

Microbioma cutáneo y eje piel-intestino-cerebro: implicaciones terapéuticas en dermatosis inflamatorias crónicas	6
Akemi Rocío Plaza Alcívar	6
Dermatosis asociadas al exposoma digital	30
Mateo Sebastián Moya Artieda	30
Inmunodermatosis emergentes post-inhibidores: un nuevo paradigma en la toxicidad cutánea	44
Paola Vanessa Flores Guayaquil	44
Dermatoporosis y fragilidad cutánea en el adulto mayor	61
Michael Alexander Gomez Ghilino	61
Melanoma cutáneo: diagnóstico precoz, dermatoscopia y nuevas estrategias terapéuticas	75
Jessica Belén Guamán Yunga	75

Microbioma cutáneo y eje piel-intestino-cerebro: implicaciones terapéuticas en dermatosis inflamatorias crónicas

Akemi Rocío Plaza Alcívar

Introducción

La dermatología contemporánea está experimentando una revolución conceptual y terapéutica sin precedentes en la historia médica. Durante décadas, el abordaje de las dermatosis inflamatorias crónicas se centró predominantemente en la supresión inmunológica sistémica y el control sintomático local. Sin embargo, el advenimiento de las tecnologías de secuenciación genética de nueva generación, particularmente la secuenciación del ARN ribosomal 16S y la metagenómica "shotgun", ha desvelado la inmensa complejidad y relevancia clínica del ecosistema microbiano humano. El ser humano adulto alberga aproximadamente 3.8×10^{13} bacterias, una cifra que supera o iguala el número total de células somáticas humanas en el cuerpo. La piel, siendo el órgano más extenso y la principal interfaz con el medio ambiente, proporciona diversos nichos ecológicos sumamente específicos (sebáceos, húmedos y secos). Estos nichos están colonizados por comunidades altamente especializadas de bacterias, hongos (microbioma), virus (viroma) y ácaros. A su vez, el tracto gastrointestinal alberga la comunidad microbiana más densa, diversa y metabólicamente activa de todo el organismo, actuando como un verdadero órgano endocrino e inmunológico adicional.

El concepto del "eje piel-intestino-cerebro" emerge en este contexto como un sistema de comunicación multidireccional intrincado. Esta red integra de forma indisoluble señales neuronales, inmunológicas, endocrinas y metabólicas. Las alteraciones en este delicado equilibrio

homeostático —un estado patológico conocido como disbiosis— ya no son consideradas meros epifenómenos secundarios a la inflamación. Por el contrario, la disbiosis se reconoce hoy como un factor etiopatogénico primario y perpetuador en enfermedades de alta prevalencia como la dermatitis atópica, la psoriasis, el acné vulgar, la rosácea y la hidradenitis supurativa.

Para el residente de dermatología y el especialista en ejercicio, comprender esta compleja red de interacciones es imperativo. Justifica de manera científica la necesaria transición de un modelo biomédico reduccionista (centrado únicamente en la lesión cutánea) hacia una medicina dermatológica de sistemas, holística y personalizada. En este nuevo paradigma, la modulación del microbioma y la intervención sobre el estrés psicológico se posicionan como herramientas fundamentales del arsenal terapéutico de vanguardia.

Fisiología y Fisiopatología del Eje Piel-Intestino-Cerebro

La intercomunicación entre el intestino, el cerebro y la piel se fundamenta en vías anatómicas y humorales altamente especializadas. El entendimiento profundo de estas vías a nivel molecular es fundamental para dilucidar los fenómenos clínicos diarios, como por qué el estrés psicológico desencadena de manera aguda un brote de psoriasis en placas, o cómo una alteración en la permeabilidad de la mucosa intestinal agrava el prurito en la dermatitis atópica severa.

Vías Inmunológicas y Metabólicas (Intestino-Piel):

El microbioma intestinal desempeña un papel crucial en la digestión al fermentar carbohidratos complejos no digeribles. El producto de esta fermentación son los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), siendo el butirato, el propionato y el acetato los de mayor importancia clínica. Estos metabolitos trascienden la luz intestinal para ejercer profundos efectos sistémicos. El butirato actúa como un potente inhibidor de la histona deacetilasa (HDAC), lo que favorece epigenéticamente la diferenciación y proliferación de linfocitos T

reguladores (Treg) FoxP3+ y suprime las respuestas inmunitarias aberrantes de los perfiles Th1, Th2 y Th17.

Cuando se instaura una disbiosis intestinal, caracterizada por la disminución de bacterias productoras de AGCC (como *Faecalibacterium prausnitzii*), se reduce drásticamente esta tolerancia inmunológica sistémica. Además, la disbiosis induce daño estructural en las uniones estrechas (zonula occludens) del epitelio intestinal, generando un estado de aumento de permeabilidad intestinal. Esto permite la translocación de lipopolisacáridos (LPS) y fragmentos de ADN bacteriano hacia la circulación sistémica. Estas moléculas actúan como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), activando los receptores tipo Toll (TLR2, TLR4) tanto en células inmunes circulantes como en los queratinocitos de la piel, desencadenando una cascada proinflamatoria masiva mediada por la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B) y la consiguiente liberación de interleucinas IL-1 beta, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa).

Vías Neuroendocrinas (Cerebro-Piel y Cerebro-Intestino):

La piel ha dejado de ser vista como un simple revestimiento pasivo para reconocerse como un órgano neuroendocrino autónomo y complejo. Los queratinocitos, melanocitos y fibroblastos son capaces de sintetizar hormona liberadora de corticotropina (CRH), adrenocorticotropina (ACTH) y cortisol de manera análoga al eje hipotálamo-hipófisis-adrenal central.

Ante el estrés psicológico crónico o agudo, la liberación sistémica y local sostenida de glucocorticoides y catecolaminas ejerce efectos deletéreos directos. Altera profundamente la función de la barrera epidérmica, disminuye la síntesis de lípidos esenciales del estrato córneo (ceramidas) y suprime la producción de péptidos antimicrobianos endógenos (PAMs), como las catelicidinas (LL-37) y las beta-defensinas. Esta inmunosupresión local favorece la rápida colonización por patógenos oportunistas. Simultáneamente, el estrés psicológico, a través del sistema nervioso autónomo, altera la motilidad gastrointestinal, la secreción de moco y modifica negativamente la composición del microbioma intestinal, cerrando

así un círculo vicioso patológico sumamente difícil de romper sin intervenciones multidimensionales.

Vías Neuromoduladoras y Neurotransmisores:

Un dato biológico fascinante es que aproximadamente el 90% de la serotonina del cuerpo es sintetizada en el tracto gastrointestinal por las células enterocromafines, bajo la influencia y modulación directa del microbioma residente. Además, diferentes microbios intestinales son capaces de producir *de novo* dopamina, ácido gamma-aminobutírico (GABA) y noradrenalina.

Estos neurotransmisores, aunque en su mayoría no cruzan la barrera hematoencefálica directamente, influyen en las terminaciones aferentes del nervio vago, modulando el estado de ánimo, la ansiedad y la percepción del prurito en la piel. El prurito crónico, que es el síntoma cardinal y más debilitante en la práctica dermatológica, induce un estrés psicológico masivo, lo que perpetúa la inflamación mediada por neuropéptidos como la Sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Estos péptidos son liberados por las fibras nerviosas tipo C en la dermis e inducen una potente degranulación de los mastocitos, perpetuando el ciclo de prurito-rascado.

Dinámica del Microbioma en la Dermatitis Atópica (DA)

La dermatitis atópica representa, indiscutiblemente, el paradigma médico de la enfermedad inflamatoria cutánea mediada y perpetuada por el microbioma. Epidemiológicamente, es un desafío de salud pública que afecta hasta al 20% de la población pediátrica y entre el 2% y el 10% de los adultos a nivel mundial, con una incidencia en constante aumento en países industrializados.

La patogénesis microbiana de la DA se caracteriza por una dramática y rápida pérdida de la diversidad (alfa-diversidad) del microbioma cutáneo, la cual se correlaciona de forma directa, lineal y estadísticamente significativa con la gravedad clínica de la enfermedad (medida habitualmente por herramientas como el índice SCORAD o EASI). Durante las exacerbaciones o brotes de la

enfermedad, existe una expansión clonal expansiva y agresiva de *Staphylococcus aureus*, el cual llega a representar más del 90% de la microbiota total en las lesiones eccematosas.

Es fundamental comprender que *Staphylococcus aureus* no es un mero colonizador oportunista pasivo en la DA; es un orquestador activo y virulento de la inflamación. Produce un arsenal de exotoxinas, como la toxina delta, que tiene la capacidad de inducir directamente la degranulación de los mastocitos sin necesidad de mediación por IgE. Además, secreta potentes superantígenos (como la enterotoxina estafilocócica B) que activan de forma policlonal masiva a las células T, eludiendo el procesamiento normal de antígenos y exacerbando violentamente la respuesta inmune tipo 2 (Th2), mediada por IL-4, IL-13 y la interleucina pruritogénica maestra, la IL-31. Por si fuera poco, *Staphylococcus aureus* secreta proteasas específicas que degradan directamente las proteínas de unión estrecha de la epidermis (claudinas, ocludinas) y los corneodesmosomas, empeorando el defecto de barrera intrínseco que ya padecen estos pacientes (frecuentemente asociado a mutaciones genéticas de pérdida de función en el gen de la filagrina).

En contraste, en un estado de salud dermatológica, bacterias comensales benignas como *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus hominis* protegen activamente la piel. Producen sus propios péptidos antimicrobianos letales para patógenos y secretan moléculas específicas que inhiben el sistema de comunicación bacteriana (quorum sensing) mediado por el gen "agr" de *Staphylococcus aureus*, suprimiendo así su virulencia. En la DA, este escudo microbiológico protector desaparece casi por completo.

A nivel del eje intestinal, la evidencia longitudinal muestra que los infantes que posteriormente desarrollan DA en los primeros años de vida muestran una colonización intestinal retardada, empobrecida o aberrante desde las primeras semanas tras el nacimiento. Se caracteriza por niveles significativamente menores de *Bifidobacterium* y *Bacteroides*, y un aumento anómalo de *Clostridium difficile* o *Escherichia coli*. Este desequilibrio temprano

interfiere gravemente con la maduración normal del sistema inmunológico mucoso y periférico, inclinando tempranamente la balanza hacia un fenotipo alérgico o atópico.

Psoriasis y el Fenotipo Microbiológico Sistémico

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica inmunomediada (guiada por el eje citocínico IL-23/Th17) que afecta aproximadamente al 2-3% de la población mundial, acarreando profundas y graves implicaciones metabólicas, cardiovasculares y psicológicas.

El microbioma cutáneo en las placas psoriásicas establecidas muestra un patrón marcadamente distinto al observado en la DA. En la psoriasis, generalmente se observa una sobrerrepresentación de especies de *Streptococcus*, *Staphylococcus* y el hongo *Malassezia*, junto con una disminución significativa y preocupante de géneros protectores como *Cutibacterium* y *Propionibacterium*. El vínculo infeccioso en la psoriasis está sólidamente establecido en la clínica: la faringitis aguda por *Streptococcus pyogenes* es un desencadenante clásico de la psoriasis en gotas, particularmente en niños y adultos jóvenes. Se postula que el mimetismo molecular entre ciertas proteínas estreptocócicas (como la proteína M) y las queratinas epidérmicas humanas (como K16 y K17, altamente expresadas en la psoriasis) activa linfocitos T autorreactivos en las amígdalas, los cuales posteriormente migran a la piel por quimiotaxis y desencadenan la formación de las placas.

Sin embargo, el papel del microbioma intestinal en la psoriasis ha cobrado un protagonismo investigativo sin precedentes en la última década. Los pacientes con psoriasis moderada a severa exhiben una disbiosis intestinal profunda y sistémica. De manera fascinante, presentan frecuentemente un aumento en la proporción de los filos Firmicutes sobre Bacteroidetes, un patrón microbiológico idéntico al observado en pacientes con obesidad clínica, resistencia a la insulina y síndrome metabólico (comorbilidades clásicas y severas de la enfermedad psoriásica). Se ha documentado repetidamente una disminución notable de *Akkermansia muciniphila*, una bacteria

mucolítica simbiótica de vital importancia para el mantenimiento del grosor de la capa de moco, la integridad física de la barrera intestinal y la modulación de las vías antiinflamatorias Treg.

La permeabilidad intestinal aumentada (leaky gut) secundaria a esta disbiosis en la psoriasis facilita un paso continuo de endotoxinas a la circulación. Los macrófagos y las células dendríticas residentes en la mucosa intestinal y en los ganglios linfáticos mesentéricos reconocen incansablemente estos antígenos bacterianos extraños. Como respuesta, producen grandes y continuas cantidades de IL-23. Esta citocina actúa como el factor de supervivencia y expansión fundamental para las células Th17 patogénicas. Posteriormente, estas células Th17 circulantes migran selectivamente hacia la dermis, donde liberan tormentas de IL-17A, IL-17F e IL-22, mediadores que inducen la hiperproliferación masiva de queratinocitos (acantosis) y la angiogénesis acelerada que caracterizan la histopatología de la placa psoriásica.

El Eje en la Rosácea y el Acné Vulgar

Rosácea:

La rosácea es una dermatosis inflamatoria centrofacial crónica caracterizada por episodios de eritema transitorio (flushing), telangiectasias persistentes, pápulas inflamatorias y pústulas. El eje intestino-piel tiene una de las evidencias epidemiológicas más robustas en esta patología específica. Múltiples estudios de cohortes grandes han demostrado de manera irrefutable una altísima prevalencia de comorbilidades gastrointestinales en pacientes con rosácea. Estas incluyen, de forma destacada, la infección crónica por *Helicobacter pylori*, el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (conocido por sus siglas en inglés, SIBO) y la enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).

Desde el punto de vista terapéutico, el tratamiento y erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* y la normalización de la flora en casos de SIBO (frecuentemente utilizando antibióticos no absorbibles como la rifaximina) han demostrado, en múltiples ensayos clínicos, inducir una mejoría clínica drástica, rápida y duradera de las lesiones

cutáneas y del eritema de la rosácea. Esto sugiere fuertemente que la inflamación sistémica de bajo grado originada en la mucosa intestinal disfuncional exacerba la reactividad vascular periférica y la inmunidad innata facial. A nivel molecular, esta inflamación sistémica provoca un aumento aberrante en la actividad de la enzima calicreína 5 en la piel, la cual escinde el precursor de la catelicidina para formar cantidades masivas y patológicas del péptido vasoactivo y proinflamatorio LL-37.

A nivel estrictamente cutáneo, la fisiopatología involucra una respuesta inmune del huésped exagerada y aberrante hacia microorganismos residentes en los folículos pilosebáceos, particularmente el ácaro *Demodex folliculorum* y, notablemente, su bacteria endosimbiótica *Bacillus oleronius*, la cual es liberada al tejido cuando el ácaro muere, desencadenando una respuesta inmune tipo 1 mediada por neutrófilos.

Acné Vulgar:

Aunque clásicamente e históricamente asociado a la proliferación de la bacteria *Cutibacterium acnes*, la visión microbiológica moderna reconoce que la patogénesis del acné no depende simplemente de la cantidad total (carga bacteriana) de este microorganismo. La clave reside en un desequilibrio agresivo en sus cepas o filotipos específicos. Los filotipos pertenecientes al clado IA1 son altamente patogénicos, proinflamatorios, formadores de biopelículas y están íntimamente asociados con el acné noduloquístico severo. Por el contrario, los filotipos del clado II y III están fuertemente asociados a una piel sana y parecen tener funciones protectoras.

La profunda conexión entre el intestino, el cerebro y la piel en el acné está fuertemente modulada por el estilo de vida occidental, la dieta y el estrés. Las dietas con alta carga glucémica (azúcares refinados) y el consumo excesivo de lácteos elevan bruscamente los niveles de insulina circulante y del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1). A nivel intracelular, el IGF-1 activa el complejo enzimático mTORC1, lo que se traduce directamente en una hipertrofia masiva de la glándula sebácea, un aumento

desproporcionado de la lipogénesis y disqueratinización en el infundíbulo folicular (formación del comedón).

Simultáneamente, este patrón dietético occidental empobrece el microbioma intestinal, reduciendo drásticamente las especies protectoras productoras de AGCC, lo que promueve un estado de inflamación sistémica de bajo grado. Además, el estrés psicológico agudo y crónico (una condición casi universal en adolescentes y adultos jóvenes, la población de mayor riesgo) incrementa los niveles de cortisol sistémico y de la sustancia P periférica. Estos neuropéptidos actúan directamente sobre receptores específicos localizados en las membranas de los sebocitos, aumentando drásticamente la producción de sebo rico en escualeno y perpetuando la severidad clínica del acné.

Hidradenitis Supurativa (HS) y Alteraciones Microbiológicas Graves

La hidradenitis supurativa, también conocida como acné inverso, es una enfermedad inflamatoria crónica, inmensamente debilitante y destructiva, que afecta el epitelio folicular terminal de las áreas ricas en glándulas apocrinas (axilas, ingles, región perianal). Estudios metagenómicos recientes y profundos han demostrado que, a diferencia del acné vulgaris convencional, la hidradenitis supurativa se caracteriza por un microbioma lesional profundamente anaeróbico y polimicrobiano.

En la piel de estos pacientes, se observa una depleción severa y progresiva de los residentes cutáneos aeróbicos normales y una proliferación masiva de bacterias anaerobias estrictas y microaerofilicas (destacando especies de los géneros *Porphyromonas*, *Prevotella* y *Peptostreptococcus*) que colonizan los tractos sinusales crónicos y los abscesos profundos. De importancia clínica crítica, estas bacterias tienen una altísima capacidad para formar biopelículas (biofilms) tisulares gruesas y extremadamente resistentes. Estas biopelículas protegen a las bacterias de la acción de los neutrófilos y explican la frustrante refractariedad de la enfermedad a los tratamientos con antibióticos sistémicos convencionales a largo plazo (como las tetraciclinas o clindamicina/rifampicina).

A nivel del eje intestinal sistémico, los pacientes con hidradenitis supurativa presentan perfiles microbianos fecales fuertemente asociados a la obesidad mórbida y al síndrome metabólico florido. Este microbioma intestinal alterado perpetúa un estado inflamatorio sistémico y crónico de alto grado, mediado por citocinas como el TNF-alfa y la IL-17, que exacerba de manera constante la destrucción tisular cutánea y dificulta la respuesta a las terapias biológicas.

Implicaciones Clínicas y Aplicación Práctica

La comprensión integral del eje piel-intestino-cerebro ha catalizado el desarrollo y la implementación clínica de modalidades terapéuticas innovadoras. El objetivo central de la dermatología contemporánea ya no es la simple supresión inmunológica indiscriminada o la erradicación bacteriana inespecífica mediante el uso de antibióticos de amplio espectro, los cuales empeoran la disbiosis a largo plazo. El objetivo primario es la restauración activa de la homeostasis y la diversidad microbiana.

Intervenciones Nutricionales y Prebióticos:

La evidencia clínica actual respalda de forma incuestionable que la modulación dietética estructurada es una intervención médica válida y fundamental en el consultorio dermatológico. Las dietas ricas en fibras vegetales solubles e insolubles (prebióticos) promueven de forma efectiva la expansión de bacterias productoras de AGCC en el colon. En pacientes con psoriasis y acné vulgar, la transición guiada hacia patrones dietéticos mediterráneos o dietas estrictas de baja carga glucémica cuenta con un nivel de evidencia clínica creciente, considerándose hoy en día una terapia adyuvante indispensable. En el manejo de la rosácea, la restricción clínica temporal de alimentos ricos en FODMAPs (Oligosacáridos, Disacáridos, Monosacáridos y Polioles Fermentables) en aquellos pacientes que presentan síntomas concomitantes de SIBO o síndrome de intestino irritable es altamente recomendada y efectiva.

Probióticos Orales y Tópicos:

La suplementación dirigida con probióticos orales (preparados farmacéuticos que contienen cepas específicas de microorganismos vivos) persigue el objetivo de mejorar la integridad estructural de la barrera intestinal, modular la maduración temprana de las células T reguladoras y disminuir los niveles de inflamación sistémica.

- **En Dermatitis Atópica:** Las guías conjuntas de la Organización Mundial de la Alergia (WAO) recomiendan formalmente el uso preventivo de probióticos orales (principalmente cepas evaluadas como *Lactobacillus rhamnosus* GG y ciertas subcepas de *Bifidobacterium animalis*) en mujeres embarazadas durante el tercer trimestre y en mujeres lactantes que presentan un alto riesgo familiar de atopia, con el fin de prevenir o retrasar la aparición de la dermatitis atópica infantil (Nivel de evidencia B).
- **Probióticos Tópicos:** Estos agentes representan una verdadera revolución en la terapéutica local. Consisten en la aplicación directa de bacterias comensales vivas sobre la epidermis enferma. Ensayos clínicos de fase I y II de gran rigor científico han demostrado que la aplicación tópica de cultivos de *Roseomonas mucosa* o de cepas genéticamente seleccionadas de *Staphylococcus hominis* —las cuales producen de forma natural péptidos antimicrobianos letales para patógenos— puede reducir dramáticamente la colonización lesional por *Staphylococcus aureus*. Esto se traduce en una mejora clínica significativa en las escalas de SCORAD en pacientes con dermatitis atópica moderada a severa, evitando por completo los temidos efectos adversos de atrofia cutánea asociados a los corticosteroides tópicos de alta potencia.

Postbióticos:

Dado que la formulación farmacéutica de microorganismos vivos en cremas o ungüentos presenta retos formidables de estabilidad química, viabilidad en estantes y preservación de patentes, la industria dermatológica y farmacológica se está volcando aceleradamente hacia el desarrollo de los postbióticos. Estos se

definen como metabolitos, lisados celulares purificados o fragmentos bacterianos inanimados que confieren un beneficio comprobado al huésped. Componentes biomoleculares como los filtrados de fermentos de *Bifidobacterium longum* o lisados de la bacteria termófila *Vitreoscilla filiformis* han demostrado en estudios ex vivo e in vivo la capacidad de optimizar la expresión genética de proteínas de función barrera, incrementar la síntesis endógena de ceramidas e inducir la liberación de péptidos antimicrobianos endógenos al ser aplicados tópicamente sobre piel eccematosa.

Intervenciones Psiconeuroinmunológicas:

El reconocimiento académico del componente superior del eje cerebro-piel exige de manera categórica que el dermatólogo integre el abordaje psicosocial en el plan terapéutico inicial. En pacientes que sufren de dermatitis atópica recalcitrante, psoriasis generalizada o alopecia areata severa, el estrés psicosocial crónico y la ansiedad inhiben directamente la eficacia clínica de tratamientos biológicos y tópicos de alto costo. Intervenciones estructuradas como la terapia cognitivo-conductual, las técnicas estandarizadas de reducción de estrés basadas en mindfulness y, cuando esté clínicamente indicado, el uso de psicofármacos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (que además poseen efectos inmunomoduladores y antihistamínicos intrínsecos de importancia) son herramientas fundamentales. Estas terapias actúan directamente sobre el hipotálamo, reduciendo la liberación de CRH y cortando la cascada neuroendocrina que perpetúa la inflamación cutánea.

Terapias Biológicas Dirigidas y Trasplante de Microbiota Fecal:

Los agentes biológicos monoclonales de última generación (como dupilumab en dermatitis atópica o los inhibidores selectivos de IL-17 e IL-23 en psoriasis grave) no solo bloquean citocinas proinflamatorias de forma unidireccional, sino que, de manera muy interesante desde el punto de vista ecológico, su eficacia clínica se asocia consistentemente con una normalización secundaria y restauración de la diversidad del microbioma cutáneo. Esto demuestra de forma fehaciente la naturaleza bidireccional y plástica

de la relación huésped-microbioma. Finalmente, el trasplante de microbiota fecal, que actualmente es el estándar de oro curativo para la infección recurrente por *Clostridium difficile*, está siendo rigurosamente evaluado en ensayos clínicos experimentales preliminares para pacientes con psoriasis severa refractaria, síndrome metabólico y alopecia areata universal, mostrando resultados anecdóticos iniciales que son biológicamente sumamente plausibles y abren una puerta hacia terapias sistémicas ecológicas masivas en el futuro cercano.

Tablas Resumen

Tabla 1. Alteraciones del microbioma (cutáneo e intestinal) en dermatosis inflamatorias crónicas y su interrelación con el eje neural.

Patología Dermatológica	Alteración en Microbioma Cutáneo	Alteración en Microbioma Intestinal	Relación Clínica y Fisiopatológica con Eje Cerebro-Piel
Dermatitis Atópica	Disminución severa de alfa-diversidad. Sobrecrecimiento clonal y masivo de <i>Staphylococcus aureus</i> (hasta el 90%). Reducción dramática de comensales como <i>Staphylococcus epidermidis</i> .	Reducción temprana en la infancia de <i>Bifidobacterium</i> y <i>Bacteroides</i> . Retraso en la colonización protectora, afectando maduración de tolerancia inmunológica sistémica.	El estrés agudo exacerba la percepción del prurito. Las graves alteraciones crónicas del ciclo del sueño por rascado impactan directamente la inmunidad, polarizando hacia un fenotipo agresivo Th2.

Psoriasis en Placas	Incremento estadísticamente significativo de géneros Streptococcus spp. y hongos Malassezia. Disminución de géneros reguladores como Cutibacterium.	Aumento marcado de la relación Firmicutes frente a Bacteroidetes. Disminución severa y constante de Akkermansia muciniphila (pérdida de integridad mucosa).	El estrés psicológico agudo (duelo, trauma emocional) es un desencadenante clínico clásico de brotes extensos. Este fenómeno patológico está directamente mediado por hiperactividad del eje adrenal y liberación de cortisol periférico.
Rosácea	Aumento patológico de la densidad folicular del ácaro Demodex folliculorum y reacción inmune masiva a la bacteria endosimbiótica a Bacillus oleronius.	Fuerte y consistente asociación epidemiológica con el diagnóstico de SIBO e infección gástrica crónica por Helicobacter pylori.	El fenómeno vascular de eritema súbito ("flushing") es comúnmente desencadenado o por estrés emocional agudo debido a una innervación simpática periférica aberrante y liberaciones de neuropéptidos vasoactivos.

Acné Vulgar	Desequilibrio crítico de filotipos patogénicos de Cutibacterium acnes (expansión descontrolada de clado IA1 formador de biopelículas).	Disminución general de diversidad microbiana intestinal. Inflamación sistémica crónica exacerbada por consumo de dietas occidentales de muy alta carga glucémica (azúcares).	La hormona CRH hipotalámica periférica y los andrógenos inducidos directamente por el estrés académico o emocional actúan sobre los receptores de membrana del sebocito, aumentando drásticamente la lipogénesis y producción de sebo.
Hidradenitis Supurativa	Formación de biopelículas tisulares profundas por flora bacteriana mixta estrictamente anaerobia (destacando especies como Prevotella y Porphyromonas).	Estado de disbiosis profunda con patrones genómicos muy similares a los hallados en pacientes con síndrome metabólico, diabetes y obesidad sistémica.	Los pacientes sufren una carga extraordinariamente alta de estrés psicosocial, desarrollando frecuentemente depresión clínica severa, ideación suicida y aislamiento, empeorando el estado inflamatorio basal sistémico.

Tabla 2. Intervenciones terapéuticas emergentes dirigidas al microbioma en dermatología y sus respectivos niveles de evidencia clínica actual.

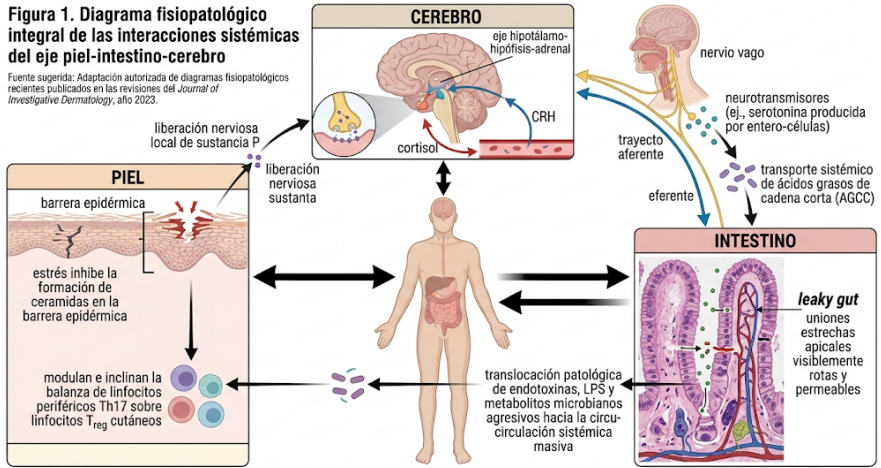
Intervención Terapéutica	Mecanismo de Acción Biológico Principal	Indicación Dermatológica Clínica	Nivel de Evidencia / Grado de Recomendación
Probióticos Orales preventivos (Administrados a Madres y Lactantes)	Modulación temprana de la relación Th1/Th2. Promoción activa de la maduración de la mucosa intestinal y tejido linfoide asociado al intestino fetal y neonatal.	Prevención primaria en salud pública de Dermatitis Atópica pediátrica en poblaciones vulnerables.	Evidencia Nivel B (Existe una recomendación formal y explícita por parte de las guías de la WAO específicamente en familias con alto riesgo de enfermedad atópica).

Erradicación Farmacológica de SIBO (Uso de Rifaximina oral)	Reducción drástica del estado de inflamación intestinal crónica y disminución de la reactividad vascular cutánea mediada sistémicamente.	Rosácea papulopustulosa o eritematotelangiectásica moderada a severa que resulta refractaria a los manejos convencionales tópicos.	Evidencia Nivel B a C (Se reporta una alta tasa de eficacia sostenida en pacientes que cuentan con un diagnóstico de SIBO estrictamente confirmado por test especializado de aliento).
Modulación con Dieta de Baja Carga Glucémica	Reducción de la señalización celular mediada por la vía mTORC1 e IGF-1 sérico, logrando así una reducción fisiológica profunda de la hiperplasia y lipogénesis de la glándula sebácea.	Acné Vulgar clínico de grado moderado a severo, especialmente en pacientes con resistencia a la insulina concomitante.	Evidencia Nivel B (Tratamiento no farmacológico adyuvante de primera línea, fuertemente sugerido y respaldado en la mayoría de guías dermatológicas internacionales).

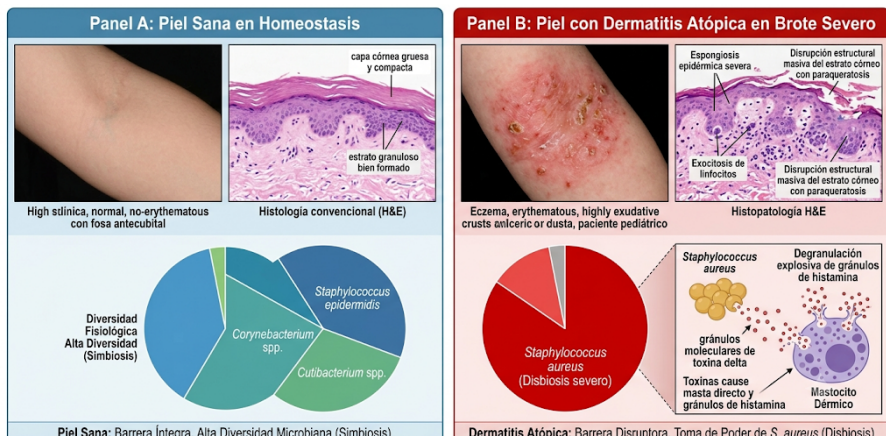
Probióticos Tópicos (Aplicación de Bacterias Vivas seleccionadas)	Inhibición competitiva y molecular del sistema de quórum "agr" de Staphylococcus aureus. Secreción local y dirigida de PAMs por comensales beneficiosos (Staphylococcus hominis).	Tratamiento de las exacerbaciones de Dermatitis Atópica leve a moderada como alternativa a esteroides.	Evidencia Nivel C (Actualmente en fase puramente experimental clínica y de ensayos Fase II, pero considerado como el campo con mayor potencial biotecnológico futuro).
Postbióticos Tópicos (Extractos o Lisados bacterianos filtrados)	Mejora demostrable de las funciones de cohesión de la barrera epidérmica y estimulación de la síntesis endógena de ceramidas de cadena larga, logrando beneficios biológicos sin ningún riesgo de infección local.	Terapia de mantenimiento a largo plazo para mejorar la función barrera en pacientes con DA, Psoriasis y Xerosis senil.	Evidencia Nivel B (Estos activos se encuentran actualmente ampliamente integrados en formulaciones de dermatocosmética clínica de uso cotidiano a nivel mundial).

Figura 1. Diagrama fisiopatológico integral de las interacciones sistémicas del eje piel-intestino-cerebro

Fuente sugerida: Adaptación autorizada de diagramas fisiopatológicos recientes publicados en las revisiones del *Journal of Investigative Dermatology*, año 2023.



Representación esquemática de la fisiopatología integradora del eje piel-intestino-cerebro. Se ilustran las vías de comunicación bidireccionales críticas para la homeostasis cutánea. **Arriba (Cerebro):** El estrés psicológico activa el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), resultando en la liberación sistémica de cortisol y la producción local de CRH y sustancia P en la piel. Este entorno neuroendocrino inhibe la síntesis de ceramidas, comprometiendo la barrera epidérmica. **Derecha (Intestino):** La disbiosis intestinal induce un estado de "leaky gut" (uniones estrechas permeables, ver recuadro microscópico), permitiendo la translocación de lipopolisacáridos (LPS) y efectores microbianos a la circulación sistémica. Simultáneamente, se altera la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y neurotransmisores como la serotonina, afectando la señalización vagal hacia el cerebro. **Izquierda (Piel):** La inflamación sistémica derivada del intestino y la disfunción de barrera mediada por el estrés convergen en la piel, promoviendo la polarización de linfocitos T hacia un fenotipo proinflamatorio Th17 en detrimento de los linfocitos T reguladores (Treg), perpetuando así las dermatosis inflamatorias crónicas.



Correlación multidisciplinaria de la homeostasis frente a la disbiosis aguda en Dermatitis Atópica (DA). Infografía comparativa que integra hallazgos clínicos, histológicos y metagenómicos. **Panel A (Homeostasis):** Muestra la piel sana de una fosa antecubital con una barrera epidérmica íntegra (microfotografía H&E) caracterizada por un estrato córneo compacto. El gráfico de pastel ilustra una alta alfa-diversidad microbiana con un equilibrio simbiótico entre comensales (*Corynebacterium spp.*, *S. epidermidis*, *Cutibacterium spp.*). **Panel B (Disbiosis Aguda):** Muestra un brote severo de DA en un paciente pediátrico con eczema exudativo y costras melicéricas. La histopatología revela espongiosis, exocitosis de linfocitos y paraqueratosis. El gráfico de pastel, derivado de datos metagenómicos recientes (JAMA Dermatology, 2024), demuestra una pérdida dramática de diversidad con un dominio patológico de *Staphylococcus aureus* (>85%). El recuadro inferior detalla el mecanismo molecular: *S. aureus* secreta toxina delta, la cual induce directamente la degranulación masiva de mastocitos dérmicos y la liberación de histamina, orquestando la inflamación y el prurito característicos del brote.

Conclusiones y Perspectivas Futuras

La visión histórica y profundamente dicotómica que consideraba de manera simplista a todos los microorganismos únicamente como entidades patógenas que debían ser erradicadas, ha demostrado ser un modelo terapéutico completamente obsoleto e incluso perjudicial en la dermatología contemporánea. La vasta y rigurosa evidencia científica generada a lo largo de la última década demuestra de manera inequívoca y reproducible que tanto la superficie de la piel como el vasto lumen intestinal humano albergan comunidades microbianas inmensamente complejas, cuya homeostasis ecológica constante es absolutamente vital para la preservación de la salud cutánea a largo plazo.

El concepto del eje anatómico y funcional piel-intestino-cerebro no es de ninguna manera un constructo puramente teórico o una moda pseudocientífica pasajera; sus intrincadas vías metabólicas humores, sus profundas conexiones neuroendocrinas mediadas por el estrés y sus complejas interacciones inmunológicas sistémicas ofrecen en la actualidad blancos terapéuticos precisos, reales y medibles. La disbiosis microbiológica masiva que ha sido ampliamente documentada y secuenciada en enfermedades muy prevalentes como la dermatitis atópica pediátrica y de adulto, la psoriasis crónica en placas, la rosácea papulopustulosa, el acné vulgar nódulo-quístico y la hidradenitis supurativa axilar o inguinal, explica de manera clara y biológicamente plausible la cronicidad exacerbada, la refractariedad a tratamientos estándar y la profunda complejidad inflamatoria sistémica que caracterizan a estas dermatosis desafiantes.

Mirando firmemente hacia el futuro del ejercicio clínico y la investigación biomédica, el principal desafío científico y logístico de nuestra especialidad recae en acelerar la compleja transición metodológica desde la fase inicial de descubrimiento puramente observacional y metagenómico (que estableció exitosamente la secuenciación de especies y las asociaciones causales iniciales), hacia una nueva era dorada de intervenciones terapéuticas estructuradas, proactivas y rigurosamente validadas mediante ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo y multicéntricos a gran escala poblacional mundial.

La terapéutica dermatológica y de subespecialidad clínica del mañana se caracterizará ineludiblemente por la adopción masiva de la dermatología de precisión guiada por inteligencia artificial y por la edición intencionada y dirigida del microbioma de cada individuo. Herramientas bioterapéuticas de avanzada, como el uso de moduladores ecológicos tópicos diseñados genéticamente, el desarrollo de terapias utilizando virus fagos o bacteriófagos de alta especificidad que destruyan de manera selectiva únicamente las cepas patógenas y resistentes de *Staphylococcus aureus* o *Cutibacterium acnes* sin afectar la flora residente sana, el diseño de dietas con prebióticos personalizados según los análisis de metagenómica fecal

computarizada específicos del perfil inflamatorio del paciente, y, fundamentalmente, la prescripción temprana e integrada de intervenciones de psicoterapia o psiconeuroinmunología clínica para frenar el daño originado en el hipotálamo, formarán el pilar inquebrantable del manejo clínico exitoso en el consultorio.

En conclusión, para proveer excelencia en el cuidado de los pacientes inflamatorios crónicos, el médico dermatólogo, internista o médico general especialista del siglo XXI, debe esforzarse activamente por posicionarse y educarse no solo como un experto supremo en el manejo de la biología celular y molecular exclusivamente humana, sino como un verdadero director o gestor clínico de un ecosistema ecológico enormemente complejo, plural y permanentemente interconectado. Solo abrazando esta visión integral de la biología humana lograremos controlar de manera sostenida patologías que durante décadas han frustrado los límites de la medicina farmacológica puramente alopática tradicional.

Bibliografía

1. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143-155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157
2. O'Neill CA, Monteleone G, McLaughlin JT, Paus R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *Bioessays.* 2016;38(11):1167-1176. doi: 10.1002/bies.201600008
3. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017;9(378):eaah4680. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680
4. Salem I, Ramser A, Isham N, Ghannoum MA. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Front Microbiol.* 2018;9:1459. doi: 10.3389/fmicb.2018.01459
5. Ellis SR, Nguyen M, Vaughn AR, et al. The Skin and Gut Microbiome and Its Role in Common Dermatologic

- Conditions. *Microorganisms*. 2019;7(11):550. doi: 10.3390/microorganisms7110550
6. Lunjani N, Hales P, Silva R, et al. Microbiome and skin biology. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021;21(4):356-363. doi: 10.1097/ACI.0000000000000752
 7. Bjerre RD, Bandier J, Skov L, Engstrand L, Johansen JD. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1272-1278. doi: 10.1111/bjd.15390
 8. Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, et al. First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI Insight*. 2018;3(9):e120608. doi: 10.1172/jci.insight.120608
 9. Chen L, Li J, Zhu W, et al. Skin and Gut Microbiome in Psoriasis: Gaining Insight Into the Pathophysiology of It and Finding Novel Therapeutic Strategies. *Front Microbiol*. 2020;11:589726. doi: 10.3389/fmicb.2020.589726
 10. Thio HB. The microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis: The skin, joint and gut paradox.. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(Suppl 1):17-21.
 11. Weiss E, Katta R. Diet and rosacea: the role of dietary change in the management of rosacea. *Dermatol Pract Concept*. 2017;7(4):31-37. doi: 10.5826/dpc.0704a08
 12. O'Neill AM, Gallo RL. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome*. 2018;6(1):177. doi: 10.1186/s40168-018-0558-5
 13. Szabó K, Erdei L, Bolla BS, et al. Factors shaping the composition of the cutaneous microbiota. [VERIFICAR DOI]. *Br J Dermatol*. 2022;186(2):220-229.
 14. Fiocchi A, Pawankar R, Cuellar-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):4. doi: 10.1186/s40413-015-0055-2
 15. Mahmud MR, Akter S, Tamanna SK, et al. Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through

the lenses of therapeutics and skin diseases. *Gut Microbes*.
2022;14(1):2096995. doi: 10.1080/19490976.2022.2096995

Dermatosis asociadas al exposoma digital

Mateo Sebastián Moya Artieda

Introducción

El concepto de "exposoma", acuñado originalmente por el epidemiólogo molecular Christopher Wild en 2005, se define como la totalidad de las exposiciones ambientales no genéticas a las que está sometido un individuo desde la concepción hasta el final de su vida. En dermatología, el exposoma de la piel engloba factores extrínsecos como la radiación solar, la contaminación atmosférica, el clima, la nutrición y el estrés psicosocial, los cuales interactúan de forma compleja con la genética del individuo para dictar el envejecimiento cutáneo y la patogenia de múltiples enfermedades dermatológicas.

En la última década, y con una aceleración sin precedentes a raíz de la pandemia de COVID-19, la humanidad ha experimentado una transición hacia la hiperconectividad. Esto ha dado lugar al nacimiento de un nuevo constructo epidemiológico y patogénico: el "exposoma digital". Este término encapsula el conjunto de factores ambientales derivados de la interacción continua y prolongada con dispositivos electrónicos, incluyendo teléfonos inteligentes, tabletas, computadoras portátiles, dispositivos de realidad virtual y biosensores o dispositivos vestibles (wearables).

La piel, al ser el órgano más extenso del cuerpo humano y la principal interfaz de contacto con el entorno, es el blanco primordial del exposoma digital. Los mecanismos fisiopatológicos a través de los cuales la tecnología afecta la piel son multifactoriales. Incluyen, en primer lugar, la exposición a radiación electromagnética y luz visible de alta energía (HEV, por sus siglas en inglés), comúnmente conocida como "luz azul", emitida por los diodos emisores de luz (LED) de las pantallas. En segundo lugar, el contacto físico constante con los materiales sintéticos, metales y adhesivos presentes en los dispositivos,

que actúan como haptenos y desencadenan respuestas inmunológicas retardadas. En tercer lugar, los factores biomecánicos y térmicos derivados de posturas anómalas, fricción repetitiva y fuentes de calor localizadas. Finalmente, el impacto sistémico del estrés digital y la disrupción del ritmo circadiano, que alteran el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y exacerban las dermatosis inflamatorias crónicas subyacentes.

Este capítulo tiene como objetivo proporcionar una revisión académica rigurosa y exhaustiva sobre las dermatosis asociadas al exposoma digital. Se desglosarán los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, las manifestaciones clínicas más relevantes y las estrategias de prevención y tratamiento basadas en la evidencia actual, proporcionando al médico especialista las herramientas necesarias para enfrentar estos nuevos retos diagnósticos en la práctica clínica diaria.

Desarrollo temático

Radiación visible de alta energía (Luz azul) y envejecimiento digital

La porción del espectro electromagnético correspondiente a la luz visible abarca longitudes de onda entre 400 y 700 nanómetros (nm). Dentro de este espectro, la luz azul o visible de alta energía (HEV) se sitúa en la banda de 400 a 500 nm. Aunque la principal fuente de luz azul es el sol, la exposición crónica y a corta distancia a pantallas LED de dispositivos móviles y monitores ha suscitado una creciente preocupación en la comunidad dermatológica debido a sus efectos fotobiológicos cutáneos, un fenómeno que se ha denominado coloquialmente "envejecimiento digital" o "digital aging".

Mecanismos fisiopatológicos de la fototoxicidad por luz azul

A diferencia de la radiación ultravioleta (UV), que causa daño directo al ácido desoxirribonucleico (ADN) mediante la formación de dímeros de ciclobutano pirimidina, la luz visible penetra más profundamente en la dermis y ejerce sus efectos patogénicos

principalmente a través de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la activación de receptores específicos.

El principal mediador de la respuesta cutánea a la luz azul es la opsina 3 (OPN3), un fotorreceptor acoplado a proteínas G expresado ampliamente en queratinocitos, melanocitos y fibroblastos dérmicos. Tras la absorción de fotones de luz azul, la OPN3 sufre un cambio conformacional que desencadena una cascada de señalización intracelular dependiente de calcio. En los melanocitos, este flujo de calcio activa la quinasa dependiente de calmodulina (CaMKII), lo que resulta en la fosforilación y activación de los factores de transcripción de la microftalmia (MITF), y la posterior regulación al alza de la tirosinasa y la proteína relacionada con la tirosinasa 2 (TRP-2). Este mecanismo induce una melanogénesis sostenida que es clínicamente más duradera y resistente que la inducida por la radiación ultravioleta tipo A (UVA).

Simultáneamente, los fluoróforos endógenos de la piel, como las flavinas y porfirinas, absorben la luz HEV, pasando a un estado de triplete excitado que reacciona con el oxígeno molecular para generar anión superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo. Este estrés oxidativo crónico induce la activación del factor de transcripción AP-1, el cual sobrerregula la expresión de metaloproteinasas de matriz (MMP-1, MMP-3 y MMP-9). Estas enzimas son responsables de la degradación acelerada del colágeno tipo I y tipo III, y de las fibras elásticas, contribuyendo a la pérdida de tensión dérmica, aparición de arrugas prematuras y elastosis.

Manifestaciones clínicas

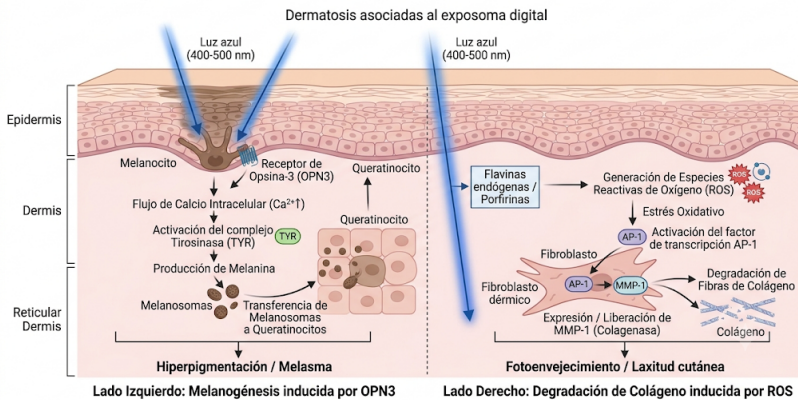
La exposición al exposoma lumínico digital se manifiesta primordialmente de dos formas clínicas:

1. **Hiperpigmentación:** Pacientes con fototipos de Fitzpatrick altos (III a VI) son particularmente susceptibles. Se observa un empeoramiento o resistencia al tratamiento de discromías preexistentes, especialmente el melasma y la hiperpigmentación posinflamatoria (HPI). Clínicamente, se

presenta como máculas pardo-grisáceas de bordes difusos, típicamente centofaciales.

2. **Envejecimiento extrínseco prematuro:** Disminución de la luminosidad cutánea (piel opaca), eritema transitorio, empeoramiento de arrugas finas y pérdida de elasticidad en áreas expuestas (rostro y cuello).

Figura 1. Vías fisiopatológicas de la luz visible de alta energía en la piel



Vías fisiopatológicas de la luz visible de alta energía (HEV) en la piel. El diagrama ilustra el mecanismo dual de daño cutáneo asociado al exposoma digital. A la izquierda, se detalla la vía de hiperpigmentación/melasma: la luz azul (400-500 nm) activa el receptor Opsina-3 (OPN3) en el melanocito, induciendo el flujo de calcio y la activación de la tirosinasa, lo que resulta en una melanogénesis sostenida y transferencia de melanosomas. A la derecha, se muestra la vía del fotoenvejecimiento/laxitud: la excitación de flavinas endógenas genera especies reactivas de oxígeno (ROS), desencadenando estrés oxidativo, activación del factor AP-1 y la consecuente liberación de metaloproteínasa-1 (MMP-1) por los fibroblastos, degradando las fibras de colágeno.

Dermatitis de contacto asociada a dispositivos wearables y móviles

La integración de biosensores y tecnología vestible (wearables) ha revolucionado el monitoreo de la salud y el bienestar. Sin embargo, el contacto oclusivo, prolongado y directo de estos dispositivos con el estrato córneo, combinado con el sudor y la fricción, ha provocado una epidemia de dermatitis de contacto, tanto irritativa (DCI) como alérgica (DCA).

Dermatitis por dispositivos de monitorización de glucosa continua (MCG) y bombas de insulina

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 han sido uno de los grupos más afectados. Los sistemas MCG y las bombas de insulina se adhieren a la piel del abdomen o brazo mediante parches adhesivos que deben permanecer in situ durante 7 a 14 días. El principal alérgeno identificado en estos dispositivos es el acrilato de isobornilo (IBOA) y el N,N-dimetilacrilamida (DMAA), utilizados en la carcasa plástica y en la resina UV del sensor. La sensibilización a los acrilatos se presenta como placas eccematosas, intensamente pruriginosas, con vesiculación o liquenificación en el sitio de inserción del catéter o sensor, extendiéndose frecuentemente más allá de los límites del adhesivo.

Dermatitis por relojes inteligentes y auriculares inalámbricos

Los "smartwatches" o relojes inteligentes, así como las pulseras de actividad física, contienen múltiples alérgenos potenciales. La carcasa del reloj y los broches de las correas frecuentemente liberan iones de níquel y cobalto. Además, las correas elásticas pueden contener aceleradores de la vulcanización del caucho (como tiuramas, carbamatos y mercaptobenzotiazoles), o monómeros residuales de silicona y acrilatos. El sudor actúa como un solvente natural que facilita la lixiviación de estos químicos hacia la epidermis, donde se unen a las proteínas propias para formar el antígeno completo que es presentado a los linfocitos T en los ganglios linfáticos regionales (fase de sensibilización de la hipersensibilidad tipo IV de Gell y Coombs).

Recientemente, se ha reportado un aumento en casos de otitis externa eccematososa bilateral por el uso de auriculares intraurales inalámbricos (earbuds), cuyo alérgeno responsable ha sido identificado frecuentemente como el metacrilato presente en la resina dura del dispositivo, o metales en los pines de carga.

Tabla 1. Principales alérgenos y presentaciones clínicas de la dermatitis de contacto por dispositivos tecnológicos.

Dispositivo / Wearable	Componente alérgico primario	Presentación clínica típica	Manejo inicial no farmacológico
Relojes inteligentes (Smartwatches)	Níquel, cobalto, acrilatos (correas), tiuramas	Eccema numular en la muñeca, eritema subcorrea	Cambio a correas de tela o cuero sin cromo, cubrir pines con esmalte
Sensores MCG / Bombas insulina	Acrilato de isobornilo (IBOA), DMAA	Placas vesiculosas, rezumantes en abdomen/ brazo	Uso de barreras hidrocoloides debajo del sensor, cremas de barrera
Auriculares inalámbricos	Metacrilatos, níquel (pines de carga)	Otitis externa eccematosa, prurito en canal auditivo	Uso de cubiertas de silicona grado médico, suspensión del uso
Teléfonos inteligentes / Tablets	Níquel, cobalto, resinas epoxi (carcasas)	Dermatitis facial unilateral, eccema en yemas de los dedos	Uso de fundas protectoras de policarbonato grueso, uso de manos libres

Dermatosis térmicas, friccionales y mecánicas en la era digital

El uso compulsivo y las posturas estáticas prolongadas dictadas por la ergonomía de los dispositivos modernos han dado lugar a entidades dermatológicas que, si bien son mecánicamente clásicas, tienen una etiología puramente contemporánea.

Eritema ab igne asociado a computadoras portátiles (Laptop Dermatitis)

El eritema ab igne (EAI) es una dermatosis térmica que resulta de la exposición repetida y prolongada a fuentes de calor de bajo grado (generalmente entre 43 y 47 grados centígrados), insuficientes para causar una quemadura aguda, pero suficientes para inducir alteraciones vasculares y dérmicas epidérmicas crónicas. En el contexto del exposoma digital, esto ocurre cuando los usuarios colocan computadoras portátiles directamente sobre sus muslos durante horas continuas. La batería, las salidas de ventilación y el procesador del dispositivo emiten calor infrarrojo. Clínicamente, se manifiesta en la cara anterior de los muslos (frecuentemente unilateral, correspondiendo al lado de la batería) como una red reticular eritematosa transitoria que, con la cronicidad, se vuelve hiperpigmentada (color marrón-violáceo), atrófica y telangiectásica. La histopatología en etapas tardías muestra hiperpigmentación de la capa basal, incontinencia de pigmento, elastosis dérmica focal y, ocasionalmente, atipia queratinocítica que obliga al seguimiento ante el riesgo (aunque bajo) de transformación a carcinoma espinocelular.

Figura 2. Eritema ab igne inducido por computadora portátil



Fotografía clínica de la cara anterior de ambos muslos de un paciente joven. Se observa una placa asintomática caracterizada por un patrón de hiperpigmentación reticular (en forma de red) marronácea y telangiectasias, más pronunciada en el muslo izquierdo. Un recuadro inferior derecho debe mostrar una imagen dermatoscópica con aumento revelando una red pigmentada desestructurada y vasos telangiectásicos a lo largo de las crestas epidérmicas.

Archivos clínicos de dermatología general.

Dermatosis friccionales por uso de periféricos (Gamer's dermatoses)

La comunidad de jugadores de videojuegos (gamers) desarrolla hiperqueratosis y dermatosis friccionales específicas. El "Gamer's thumb" (pulgar del jugador) es una hiperqueratosis, callosidad o, en casos extremos, ampolla friccional en la cara volar del dedo pulgar, resultante del roce intenso y repetitivo contra los botones direccionales de los mandos de las consolas. Además, la presión constante del borde de los teléfonos inteligentes sobre el quinto dedo ("Smartphone pinky") puede causar hundimientos temporales del tejido blando subcutáneo, hiperqueratosis y bursitis local.

El término "Tech neck" o "cuello tecnológico" se refiere al envejecimiento cutáneo prematuro del cuello. La flexión cervical sostenida e inclinada hacia abajo para visualizar la pantalla del

teléfono celular provoca una tensión biomecánica excesiva en la dermis de la región anterior del cuello. Esto se traduce en el desarrollo temprano de ríides horizontales profundas y la exacerbación de la laxitud cutánea submentoniana.

Alteraciones del ritmo circadiano, sedentarismo y exacerbación de dermatosis inflamatorias

El exposoma digital no se limita a la interacción física local con la tecnología, sino que ejerce un profundo impacto sistémico a través del eje neuroendocrino y la disrupción del reloj biológico.

La exposición a la luz azul, particularmente durante la noche, suprime potentemente la secreción de melatonina por la glándula pineal, ya que los fotorreceptores ganglionares intrínsecamente fotosensibles (ipRGCs) de la retina, que expresan melanopsina, son máximamente sensibles a estas longitudes de onda. La melatonina no solo es la hormona reguladora del sueño, sino que a nivel cutáneo es un potente antioxidante endógeno y modulador inmunológico. Además, la privación de sueño y el estrés psicosocial asociado al consumo hiperbólico de redes sociales provocan una hiperactivación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, resultando en hipercortisolemia periférica y aumento de la liberación de sustancia P y hormona liberadora de corticotropina (CRH) en las terminaciones nerviosas cutáneas.

Este estado de estrés sistémico y disfunción del ritmo circadiano tiene consecuencias devastadoras para los pacientes con dermatosis inflamatorias crónicas subyacentes:

1. **Acné Vulgaris:** El estrés digital induce una sobreproducción de sebo a través de la activación de los receptores de CRH en los sebocitos, alterando el perfil lipídico del sebo (disminución del ácido linoleico, aumento del escualeno) y fomentando la proliferación de *Cutibacterium acnes*.
2. **Dermatitis Atópica (DA) y Psoriasis:** Se ha demostrado de manera fehaciente que el estrés agudo y la falta de sueño interrumpen la homeostasis de la barrera cutánea epidermal, disminuyendo la producción de ceramidas y exacerbando la

pérdida transepidérmica de agua (TEWL). La hipercortisolemia inicial seguida de resistencia a los glucocorticoides endógenos desequilibra la respuesta linfocitaria hacia un perfil proinflamatorio Th2/Th17/Th22, disparando brotes agudos y prurito intratable.

Además, el sedentarismo intrínseco al ocio digital prolongado promueve un estado proinflamatorio sistémico (obesidad, resistencia a la insulina) que se asocia como comorbilidad central en el síndrome metabólico del paciente con psoriasis grave y en el desarrollo de la hidradenitis supurativa.

Implicaciones clínicas / Aplicación práctica

Ante el rápido establecimiento del exposoma digital, el abordaje del paciente dermatológico requiere una actualización del interrogatorio clínico y del arsenal terapéutico.

Anamnesis tecnológica dirigida

Los dermatólogos deben incorporar rutinariamente una anamnesis tecnológica detallada. Se debe interrogar sobre: horas de tiempo de pantalla (screen time) diario, uso de filtros reductores de luz azul, tipos de dispositivos "wearables" utilizados (tiempo de uso continuo, lado de colocación), posturas frecuentes de trabajo, calidad del sueño y uso de redes sociales antes de dormir. Esta indagación es obligatoria en casos de pacientes con melasma resistente al tratamiento, dermatitis eccematosas de patrón inusual (especialmente en antebrazos, manos, cara lateral de la cara y pabellón auricular) y eritemas de causa inexplicada en muslos.

Estrategias preventivas y de manejo (Fotoprotección adaptada)

En el contexto del fotodaño por luz visible de alta energía, los filtros solares orgánicos tradicionales (químicos), así como el dióxido de titanio y el óxido de zinc en sus formulaciones nanoparticuladas, son ineficaces, ya que están diseñados casi exclusivamente para absorber o dispersar las longitudes de onda UV (290-400 nm).

La prevención del empeoramiento de hiperpigmentaciones (melasma, HPI) inducidas por pantallas requiere el uso de **filtros físicos con pigmentos microparticulados, específicamente el óxido de hierro** (amarillo, rojo y negro), frecuentemente formulados en fotoprotectores con color (tinted sunscreens). Se ha demostrado con un nivel de evidencia 1A que las formulaciones que contienen más de un 3% de óxido de hierro reducen significativamente las recaídas de melasma al bloquear eficazmente la penetración de la luz visible en la epidermis.

Adicionalmente, el tratamiento debe incluir un robusto protocolo de defensa antioxidante tópica para neutralizar las ROS generadas intracelularmente por los fluoróforos activados por HEV. Las fórmulas que combinan Ácido L-ascórbico (Vitamina C), Tocoferol (Vitamina E), Ácido ferúlico y Niacinamida han demostrado superioridad clínica en la reversión de la elastosis y la inhibición de la tirosinasa inducida por OPN3.

Tabla 2. Algoritmo terapéutico y medidas preventivas frente a las agresiones del exposoma digital cutáneo.

Estrategia Terapéutica	Mecanismo de acción ante el exposoma digital	Nivel de Evidencia / Recomendación
Fotoprotectores con óxido de hierro	Atenuación física de la luz visible (400-500 nm). Prevención de la activación de OPN3 y melanogénesis.	Nivel 1A (Fuerte, para prevención de recaídas en melasma y HPI).
Antioxidantes tópicos (Vitamina C, Ácido Ferúlico)	Neutralización de ROS (anión superóxido). Inhibición de la sobreexpresión de MMP-1 (metaloproteinasas).	Nivel 1B (Recomendado para profilaxis del fotoenvejecimiento digital).

Pruebas de parche (Patch testing) extendidas	Identificación de sensibilización a acrilatos (IBOA) y metales (Ni, Co) en dermatitis por wearables.	Nivel 2A (Recomendación estándar oro en sospecha de DCA por sensores).
Filtros de software para pantallas (Modo nocturno)	Reducción de la emisión de picos de luz azul. Disminución de la disrupción de melatonina y ritmo circadiano.	Nivel 2B (Recomendación preventiva general para salud integral).

Manejo de las dermatosis por dispositivos físicos

Para el eritema ab igne, la piedra angular del tratamiento es la remoción inmediata e irreversible de la fuente de calor (uso de bases de escritorio para laptops). Si las lesiones son incipientes, el eritema es reversible. En etapas avanzadas con hiperpigmentación residual persistente, los retinoides tópicos y láseres despigmentantes (Nd:YAG Q-switched o Pícosegundos) pueden ser de utilidad clínica moderada. Para la dermatitis de contacto por dispositivos médicos (como sensores de glucosa), donde el abandono del dispositivo no es clínicamente viable debido a los beneficios del control glucémico, se recomiendan estrategias de barrera. La aplicación de aerosoles de película de barrera protectora de polímeros sin escozor (no-sting barrier films) sobre la piel limpia, o la inserción de parches hidrocoloides fenestrados entre la piel y el adhesivo acrílico del sensor, han demostrado disminuir la penetración del alérgeno sin interferir en las mediciones capilares (nivel de evidencia 2B). En casos graves, se requiere el uso de corticosteroides tópicos de mediana a alta potencia en pulsos cortos.

Conclusiones y perspectivas futuras

El exposoma digital es una realidad ineludible de la sociedad contemporánea que ha modificado profundamente el espectro epidemiológico de la consulta dermatológica. La evidencia mecanicista ha validado que las agresiones tecnológicas sobre la piel

no son un mito urbano, sino entidades patológicas tangibles con bases moleculares bien definidas. La radiación visible de alta energía desencadena estrés oxidativo y pigmentación persistente vía opsina 3; los metales y nuevos plásticos en la tecnología vestible actúan como potentes haptenos sensibilizantes; y el sedentarismo neuroendocrino asociado al uso compulsivo exagera las dermatosis inflamatorias a través de la vía del cortisol.

El avance exponencial hacia la tecnología inmersiva, como las gafas de realidad aumentada y realidad virtual (metaverso), prevé la aparición de nuevas presentaciones de eccemas faciales y dermatosis de oclusión en el corto plazo. Para el dermatólogo clínico, es un deber académico mantenerse a la vanguardia sobre los materiales industriales utilizados en tecnología de consumo y comprender en profundidad la fotobiología del espectro electromagnético.

Las investigaciones futuras deben orientarse hacia la creación de ensayos clínicos multicéntricos y doble ciego que evalúen moléculas fotoprotectoras específicas para la luz azul (más allá de las pantallas minerales), así como el desarrollo conjunto con la industria tecnológica de biosensores con perfiles hipoalergénicos mejorados. En última instancia, la dermatología moderna debe educar activamente al paciente en hábitos de "higiene digital" como un pilar innegociable para la salud cutánea integral.

Bibliografía

1. Passeron T, Hopeie R, Jablonski NG, et al. Clinical and biological impact of the exposome on the skin. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2020;34(Suppl 4):4-25.
2. Mahmoud BH, Ruvoilo E, Hexsel DW, et al. Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J Invest Dermatol*. 2010;130(8):2092-2097.
3. Regazzetti C, Sormani L, Debayle D, et al. Melanocytes sense blue light and regulate pigmentation through Opsin-3. *J Invest Dermatol*. 2018;138(1):171-178.
4. Draeos ZD. The latest cosmeceutical approaches for anti-aging. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(10):3129-3135.

5. Lyons AB, Trullas C, Kohli I, Hamzavi IH, Lim HW. Photoprotection beyond ultraviolet radiation: A review of tinted sunscreens. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(5):1393-1397.
6. Aerts O, Herman A, Mowitz M, Bruze M, Goossens A. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in Freestyle Libre, a newly introduced glucose sensor. *Contact Dermatitis*. 2017;77(2):126-128.
7. Oppel E, Högg C, Schalock PC. Allergic contact dermatitis from wearable devices: A review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(2):638-644.
8. Doutre MS. Occupational and non-occupational contact dermatitis from electronic devices. *Dermatitis*. 2022;33(1):15-22.
9. Sivamani RK, Crane LA, Bickers DR. The benefits and risks of ultraviolet (UV) tanning and its alternatives: the role of prudent sun exposure. *Dermatol Clin*. 2023;41(1):15-28.
10. Riahi RR, Cohen PR. Laptop-induced erythema ab igne: Report and review of literature. *Dermatol Online J*. 2012;18(6):5.
11. Pónyai G, Németh I, Orosz Z, et al. Smartphone-induced frictional dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):e131-e132.
12. Kahan V, Andersen ML, Tomimori J, Tufik S. Can poor sleep affect skin integrity? *Med Hypotheses*. 2010;75(6):535-537.
13. Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard BA, Passeron T. The skin aging exposome. *J Dermatol Sci*. 2017;85(3):152-161.
14. Schalock PC, Dunnick CA, Nedorost S, et al. American Contact Dermatitis Society Core Allergen Series: 2020 Update. *Dermatitis*. 2020;31(5):279-282.
15. Lim HW, Arellano-Mendoza MI, Stengel F. Current challenges in photoprotection. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(3S):S1-S2.

Inmunodermatosis emergentes post-inhibidores: un nuevo paradigma en la toxicidad cutánea

Paola Vanessa Flores Guayaquil

Introducción

En la última década, el desarrollo y la aprobación de los inhibidores de puntos de control inmunológico han transformado radicalmente el pronóstico de pacientes con neoplasias malignas avanzadas, particularmente el melanoma metastásico, el carcinoma de pulmón de células no pequeñas y el carcinoma de células renales. Estos agentes, que incluyen anticuerpos monoclonales dirigidos contra el antígeno cuatro asociado a linfocitos T citotóxicos (anti-CTLA-4, como ipilimumab), el receptor de muerte celular programada uno (anti-PD-1, como nivolumab y pembrolizumab) y su ligando (anti-PD-L1, como atezolizumab y durvalumab), ejercen su efecto antitumoral mediante el bloqueo de señales co-inhibitorias, desencadenando una potente respuesta citotóxica mediada por células T contra las células neoplásicas.

No obstante, esta hiperactivación inmunológica no es específica de los antígenos tumorales. La pérdida concomitante de la autotolerancia periférica propicia el desarrollo de una constelación de efectos secundarios autoinmunes e inflamatorios denominados eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario. De todos los sistemas orgánicos, la piel es el más temprana y frecuentemente afectado. La incidencia global de toxicidad cutánea alcanza hasta el cincuenta por ciento en pacientes bajo monoterapia y supera el setenta por ciento en aquellos que reciben esquemas combinados.

El dermatólogo contemporáneo se enfrenta a un nuevo espectro de patologías que mimetizan dermatosis inflamatorias clásicas, pero que exhiben particularidades evolutivas y pronósticas únicas. La capacidad de distinguir una erupción exantemática leve de una reacción adversa cutánea grave incipiente, y de instituir un

tratamiento que permita la continuidad de la terapia oncológica siempre que sea seguro, constituye un desafío clínico de primer orden. Este capítulo profundiza en las inmunodermatosis emergentes post-inhibidores, detallando su etiopatogenia, categorización clínica y algoritmos de manejo actualizados.

Fisiopatología de la Toxicidad Cutánea Mediada por Inmunidad

La patogenia de las inmunodermatosis post-inhibidores es compleja, multifactorial y no está dilucidada en su totalidad, aunque convergen diversos mecanismos inmunológicos sistémicos y microambientales cutáneos. A diferencia de las toxicodermias clásicas, que suelen representar reacciones de hipersensibilidad tipo cuatro mediadas por fármacos, estas toxicidades reflejan una autoinmunidad genuina desenmascarada por la intervención farmacológica.

El mecanismo patogénico cardinal es la alteración en la homeostasis de los linfocitos T. Normalmente, la interacción entre PD-1 en el linfocito T y PD-L1 en las células tisulares sanas (incluyendo queratinocitos y melanocitos) previene la autoinmunidad. Al bloquear esta interacción, los linfocitos T autorreactivos que escapan a la selección tímica se activan y proliferan. En el caso del bloqueo de CTLA-4, el efecto ocurre predominantemente en los ganglios linfáticos durante la fase de cebado de las células T, disminuyendo además el número y la función supresora de los linfocitos T reguladores (Tregs).

Otro concepto fundamental es el de antígenos compartidos o "mimetismo molecular tumoral". Se ha documentado que ciertas neoplasias expresan antígenos que también están presentes en la piel sana. El ejemplo paradigmático es el desarrollo de despigmentación vitiligoide en pacientes tratados por melanoma. Los linfocitos T citotóxicos CD8 positivos reaccionan de manera cruzada contra antígenos de diferenciación melanocítica (como Melan-A, MART-1 y tirosinasa) presentes tanto en el tejido tumoral como en los melanocitos epidérmicos sanos de la piel y el folículo piloso.

Adicionalmente, se ha propuesto el fenómeno de "propagación de epítomos". La destrucción del tejido tumoral mediada por la inmunoterapia libera antígenos intracelulares previamente ocultos, lo que desencadena una respuesta inmunitaria secundaria contra proteínas estructurales de la piel. Esto explica el desarrollo de penfigoide ampolloso secundario a terapias anti-PD-1 o anti-PD-L1, donde se detectan autoanticuerpos dirigidos contra la proteína BP180 (colágeno tipo diecisiete), un antígeno que paradójicamente es expresado por ciertos carcinomas de pulmón de células no pequeñas, estableciendo un vínculo directo entre la respuesta antitumoral y el daño a la membrana basal epidérmica.

El microambiente cutáneo también alberga linfocitos T de memoria residentes, los cuales expresan constitutivamente altos niveles de moléculas de punto de control. El bloqueo farmacológico de estos receptores provoca la reactivación local y la liberación masiva de citocinas proinflamatorias como el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral alfa, conduciendo al daño tisular directo, apoptosis de queratinocitos y reclutamiento de otras células efectoras, incluyendo eosinófilos y neutrófilos, lo que justifica la diversidad de los patrones histopatológicos observados en la práctica clínica.

Epidemiología y Espectro Clínico General

La epidemiología de las inmunodermatosis varía sustancialmente según el agente oncológico empleado, la dosis y la susceptibilidad genética del huésped. Las reacciones son significativamente más frecuentes, severas y de aparición más temprana en esquemas combinados (ejemplo: ipilimumab más nivolumab) en comparación con las monoterapias. En general, el prurito sin erupción primaria es el síntoma inicial más reportado, afectando a más de una tercera parte de los pacientes.

El tiempo de latencia es sumamente variable, configurando un espectro cronológico distintivo. Mientras que las erupciones exantemáticas y maculopapulares suelen emerger tempranamente en las primeras tres a seis semanas del inicio del tratamiento, otras presentaciones como la dermatitis liquenoide pueden demorar meses.

Paradójicamente, condiciones como el penfigoide ampolloso inmunomediado pueden presentarse tardíamente, incluso meses después de haber suspendido exitosamente la terapia oncológica, lo que exige una alta sospecha clínica continuada.

Patrones Clínicos Principales

Para una comprensión sistemática, las inmunodermatosis se estratifican en diferentes patrones morfológicos y fisiopatológicos.

Erupciones Maculopapulares y Morbiliformes

Constituyen la toxicidad cutánea más prevalente, representando la fase inicial de muchas reacciones a inhibidores de puntos de control. Clínicamente se presentan como un exantema eritematoso, con máculas y pápulas confluentes, que respeta característicamente las palmas, las plantas y las mucosas en las formas leves. La erupción suele ser intensamente pruriginosa e inicia típicamente en el tronco antes de diseminarse hacia las extremidades.

Histopatológicamente, evidencian un infiltrado linfocítico perivascular superficial discreto con un número variable de eosinófilos y mínima afectación de la interfaz epidérmica. Desde el punto de vista clínico, el principal desafío radica en distinguir un eritema maculopapular no complicado de la fase prodrómica de una reacción adversa cutánea grave. El signo de Nikolsky negativo, la ausencia de afectación de mucosas, el recuento normal de eosinófilos en sangre periférica y la preservación de la función hepática son indicadores tranquilizadores.

Inmunodermatosis Liquenoides

El patrón liquenoide es sumamente representativo de la terapia anti-PD-1 y anti-PD-L1, afectando aproximadamente del cinco al diez por ciento de los pacientes. A diferencia del liquen plano clásico idiopático, la dermatitis liquenoide inducida por puntos de control a menudo carece de las estrías de Wickham características y presenta una morfología clínica más heterogénea. Las lesiones pueden ser pápulas violáceas pruriginosas, pero con frecuencia se manifiestan

como placas eritematoescamosas de distribución difusa o hipertróficas en zonas de presión.

La histopatología es diagnóstica y muestra una dermatitis de interfaz liquenoide y vacuolar intensa, con un infiltrado en banda en la dermis papilar compuesto por linfocitos T citotóxicos y presencia de múltiples queratinocitos apoptóticos (cuerpos coloides). Una característica peculiar que ayuda a diferenciarla del liquen plano clásico es la presencia frecuente de eosinófilos en el infiltrado inflamatorio, parakeratosis suprayacente y espongirosis focal. La cronicidad de estas lesiones y la severidad del prurito asociado pueden comprometer gravemente la calidad de vida de los pacientes y causar insomnio severo.

Trastornos Ampollares Autoinmunes

Los inhibidores de puntos de control, particularmente nivolumab y pembrolizumab, han provocado un marcado aumento en la incidencia de enfermedades ampollares autoinmunes, siendo el penfigoide ampolloso inducido por inmunoterapia la entidad más destacada. Este trastorno puede resultar fatal si no se reconoce y maneja adecuadamente debido al riesgo de sobreinfección cutánea, pérdida de líquidos y sepsis.

Clínicamente, la enfermedad a menudo comienza con una fase prodrómica urticariana y de prurito intratable que puede durar varias semanas o meses antes del desarrollo de ampollas tensas sobre bases eritematosas en el tronco y las extremidades. La afectación de las mucosas es infrecuente pero posible.

El diagnóstico requiere confirmación histopatológica que revela una ampolla subepidérmica con abundantes eosinófilos. La inmunofluorescencia directa es el estándar de oro, demostrando un depósito lineal continuo de IgG y del componente del complemento C3 a lo largo de la membrana basal. Los ensayos por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) revelan característicamente títulos elevados de autoanticuerpos contra el dominio NC16A de la proteína BP180. Resulta de vital importancia

para el médico tratante entender que el penfigoide inducido por inhibidores tiende a ser refractario al manejo estándar y a menudo obliga a la interrupción temporal o definitiva de la terapia oncológica, requiriendo el inicio rápido de corticosteroides sistémicos a dosis inmunosupresoras.

Reacciones Psoriasiformes y Granulomatosas

La reactivación de psoriasis preexistente o la aparición de psoriasis de novo es un fenómeno bien documentado. La morfología abarca desde psoriasis en placas clásica hasta formas en gotas o pustulosas, predominando la afectación del tronco y extremidades extensoras. Fisiopatológicamente, esto se explica por la inducción farmacológica del eje de interleucina veintitrés e interleucina diecisiete (IL-23/IL-17), así como del factor de necrosis tumoral, elementos críticos en la patogénesis de la psoriasis. El abordaje es complejo, ya que el uso de fármacos biológicos tradicionales para psoriasis requiere una cuidadosa valoración conjunta con oncología clínica, aunque reportes recientes apoyan la seguridad del uso de inhibidores de IL-23 en este contexto.

Por su parte, las reacciones granulomatosas, como la sarcoidosis cutánea y sistémica, pueden surgir post-tratamiento. Se manifiestan como pápulas o nódulos eritematomarronáceos, comúnmente en cicatrices previas, piel periorbitaria o sitios de tatuajes. La confirmación requiere la demostración histológica de granulomas epitelioides no caseificantes.

Reacciones Adversas Cutáneas Graves (SCARs)

Aunque infrecuentes (con una incidencia menor al dos por ciento), el Síndrome de Stevens-Johnson, la Necrólisis Epidérmica Tóxica y el Síndrome DRESS (Erupción Cutánea con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos) constituyen emergencias dermatológicas con alta mortalidad en pacientes oncológicos.

El reconocimiento precoz de los signos de alarma clínicos ("red flags") es obligatorio. Estos incluyen dolor cutáneo urente, oscurecimiento o desprendimiento epidérmico (Nikolsky positivo),

erosiones en mucosas (oral, ocular, genital), edema facial marcado, linfadenopatía sistémica, fiebre persistente y alteraciones de laboratorio (elevación de transaminasas, eosinofilia marcada). Ante la menor sospecha clínica de estas entidades, la primera y más crítica intervención médica es la suspensión inmediata y permanente de la inmunoterapia oncológica, seguida de la derivación urgente a un centro con unidad de quemados o cuidados intensivos dermatológicos.

Evaluación Clínica y Estratificación de la Gravedad

El manejo óptimo de las inmunodermatosis post-inhibidores depende de una clasificación precisa y estandarizada de la gravedad. A nivel global, la oncología y dermatología emplean los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE, versión 5.0). Para las erupciones cutáneas inflamatorias agudas (maculopapulares), los criterios se fundamentan en la extensión de la superficie corporal afectada (SCA) y el impacto funcional:

- **Grado 1:** Afectación menor al diez por ciento de la SCA; asintomático o con síntomas leves.
- **Grado 2:** Afectación entre el diez y el treinta por ciento de la SCA; interfiere con las actividades instrumentales de la vida diaria.
- **Grado 3:** Afectación mayor al treinta por ciento de la SCA; interfiere con el autocuidado.
- **Grado 4:** Consecuencias amenazantes para la vida (ej. desprendimiento epidérmico masivo, necrólisis); requiere cuidado intensivo.

Tabla 1. Algoritmo general simplificado para la estratificación y abordaje terapéutico de la toxicidad cutánea post-inhibidores basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos.

Grado de Toxicidad (CTCAE)	Presentación Clínica Típica (Ejemplo: Erupción Maculopapular)	Impacto en Terapia Oncológica	Abordaje Terapéutico Dermatológico
Grado 1 (Leve)	Erupción < 10% SCA, síntomas leves tolerables. Sin repercusión sistémica.	Continuar inmunoterapia sin modificaciones.	Emolientes intensivos, corticosteroides tópicos de mediana potencia, antihistamínicos orales.
Grado 2 (Moderado)	Erupción 10-30% SCA, prurito intenso que altera sueño o actividades instrumentales.	Continuar o retrasar dosis brevemente si los síntomas son refractarios al manejo.	Corticosteroides tópicos de alta potencia, considerar ciclo corto de prednisona sistémica (0.5 mg/kg/día).

Grado 3 (Severo)	Erupción > 30% SCA, afectación importante de la calidad de vida y autocuidado.	Suspender inmunoterapia hasta la resolución al Grado 1; consultar dermatología a oncológica.	Prednisona sistémica (1.0 mg/kg/día) con reducción gradual extensa. Terapia inmunosupresora ahorradora de esteroides si no hay respuesta.
Grado 4 (Riesgo vital)	Desprendimiento o epidérmico, afectación de mucosas severa, inestabilidad hemodinámica (SJS/NET, DRESS).	Suspensión permanente y definitiva de la inmunoterapia. Ingreso a UCI.	Manejo de soporte vital, corticosteroides intravenosos a dosis altas, Inmunoglobulina intravenosa o terapias biológicas dirigidas de rescate.

Implicaciones Clínicas y Aplicación Práctica en el Manejo

El axioma central en el tratamiento de las inmunodermatosis post-inhibidores es mitigar la respuesta inflamatoria cutánea aberrante minimizando la interferencia con la respuesta inmunológica antitumoral salvavidas.

Abordaje de Casos Leves y Moderados (Grados 1 y 2)

Para las toxicidades de bajo grado, el estándar de cuidado recae en terapias tópicas dirigidas. Los corticosteroides de alta potencia o súper alta potencia (como el propionato de clobetasol o dipropionato de betametasona) aplicados dos veces al día constituyen la primera línea. Las formulaciones deben adaptarse al sitio anatómico (ungüentos para placas liquenoides engrosadas en extremidades, cremas o lociones para el tronco, y alternativas libres de esteroides como inhibidores de calcineurina para la cara y pliegues). El prurito severo puede abordarse con antihistamínicos sistémicos de primera y segunda generación, pregabalina o gabapentina, ya que a menudo posee un componente neuropático inmunomediado.

En estos escenarios, la inmunoterapia oncológica no debe suspenderse bajo ninguna circunstancia. El dermatólogo debe empoderar al paciente mediante educación sobre la hidratación de la barrera cutánea con ceramidas y sustitutos de jabón (syndets).

Intervención en Toxicidades Severas (Grados 3 y 4)

Cuando un paciente progresa a una toxicidad de grado tres, la interrupción de los inhibidores de puntos de control es mandatoria hasta que la reacción revierta a grado uno o inferior. El pilar del tratamiento consiste en la instauración inmediata de corticosteroides sistémicos, comenzando habitualmente con dosis de prednisona de un miligramo por kilogramo de peso corporal al día. Una vez lograda la remisión clínica, la disminución de la dosis debe realizarse de forma lenta y progresiva a lo largo de un período no menor a cuatro o seis semanas, ya que los retiros abruptos se asocian invariablemente con el fenómeno de rebote inflamatorio.

El manejo de las reacciones refractarias a esteroides o la necesidad de evitar la toxicidad prolongada de altas dosis de glucocorticoides ha estimulado la investigación de agentes modificadores de la enfermedad ("steroid-sparing agents"). Avances farmacológicos recientes han demostrado la eficacia extraordinaria de los

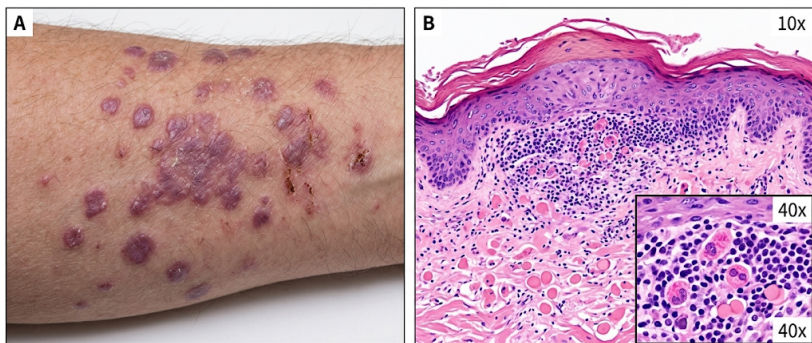
anticuerpos monoclonales biológicos dirigidos en la dermatología oncológica.

Por ejemplo, para el penfigoide ampolloso severo post-inhibidores, terapias como dupilumab (bloqueador del receptor de interleucina cuatro y trece) y omalizumab (anticuerpo anti-inmunoglobulina E) han mostrado excelentes perfiles de seguridad, permitiendo un control rápido del prurito y la formación de ampollas, sin aparentemente comprometer la inmunidad antitumoral, dada su especificidad sobre las vías inflamatorias de tipo dos. En el ámbito del exantema psoriasiforme refractario, el uso de inhibidores de interleucina veintitrés ha demostrado revertir la enfermedad cutánea sin alterar la sobrevida oncológica.

Tabla 2. Correlación clínico-patológica y opciones terapéuticas emergentes (modificadores biológicos no esteroideos) para las principales inmunodermatosis refractarias secundarias al uso de inhibidores de puntos de control.

Categoría Diagnóstica	Manifestaciones Clínicas Predominantes	Histopatología Característica	Terapia Biológica o Sistémica de Segunda Línea (Ahorradores de Esteroides)
Liquenoide	Pápulas o placas violáceas pruriginosas, hipertróficas o planas; ocasional compromiso oral.	Dermatitis de interfaz en banda, queratinocitos apoptóticos, espongirosis, eosinófilos dérmicos.	Retinoides orales (acitretina), fototerapia UVB de banda estrecha, metotrexato a dosis bajas.

Penfigoide Ampoloso	Prurito prodrómico severo, urticaria, múltiples ampollas tensas serosas y hemorrágicas.	Ampolla subepidérmica, infiltrado rico en eosinófilos. IFD: depósito lineal C3 e IgG.	Dupilumab, Omalizumab, Rituximab.
Psoriasiforme	Placas eritemato-escamosas gruesas, exacerbación de psoriasis previa o inicio <i>de novo</i> .	Hiperqueratosis, paraqueratosis, acantosis regular, pérdida de la capa granulosa, microabscesos.	Apremilast, Inhibidores de IL-23 (ej. Guselkumab, Risankizumab), Acitretina.
Vitiligo-like	Máculas acrómicas simétricas, frecuentemente en áreas fotoexpuestas o sitios peritumorales.	Ausencia de melanocitos epidérmicos (inmunohistoquímica Melan-A o SOX10 negativa).	Corticosteroides tópicos de alta potencia tempranos, inhibidores de JAK tópicos.



A: Fotografía clínica del antebrazo con pápulas violáceas brillantes y excoriaciones.

B: Microfotografía H&E (10x): Dermatitis de interfaz en banda; **Inset** (40x): Eosinófilos y cuerpos coloides.

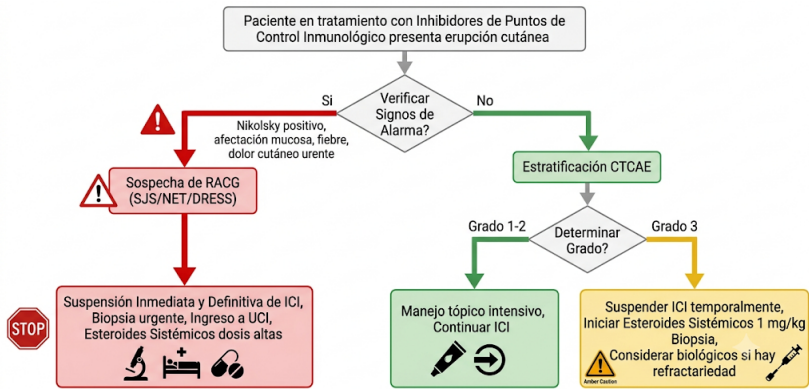
El panel izquierdo (A) muestra una fotografía clínica de alta resolución del antebrazo de un paciente que exhibe múltiples pápulas y placas violáceas, poligonales, brillantes, con ligera descamación fina en la superficie y excoriaciones secundarias al prurito. El panel derecho (B) muestra una microfotografía de la biopsia de piel teñida con hematoxilina y eosina a mediano aumento (10x y recuadro a 40x); en ella se observa hiperqueratosis, hipergranulosis en cuña, una marcada dermatitis de interfaz con un infiltrado inflamatorio liquenoide denso (en banda) a lo largo de la unión dermoepidérmica compuesto principalmente por linfocitos y presencia evidente de eosinófilos intersticiales, y abundantes cuerpos coloides en la dermis papilar.

Biopsia Cutánea e Inmunofluorescencia

La biopsia no es necesaria para las erupciones maculopapulares leves típicas de inicio precoz. Sin embargo, constituye un procedimiento obligatorio e indispensable en las siguientes circunstancias:

1. Toxicidades de grado tres o superior que no responden rápidamente a esteroides tópicos.
2. Sospecha de enfermedades ampollares autoinmunes (requiriendo dos muestras: una de la lesión activa para hematoxilina-eosina y una de piel sana perilesional para inmunofluorescencia directa).
3. Aparición de signos de alarma compatibles con Síndrome de Stevens-Johnson o DRESS.
4. Lesiones atípicas donde el diagnóstico diferencial incluya metástasis cutáneas del tumor primario o infecciones oportunistas secundarias a la inmunosupresión oncológica previa.

Algoritmo Integral de Toma de Decisiones Terapéuticas en Dermatotoxicidad



Adaptado de guías ESMO/ASCO para el manejo de toxicidades dermatológicas.

Conclusiones y Perspectivas Futuras

Las inmunodermatosis emergentes secundarias al tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunológico representan una frontera crítica y en rápida evolución en el ámbito de la dermatología oncológica. La alta morbilidad asociada a estas afecciones, manifestada a través del prurito intenso, dolor, ampollas y afectación psicosocial, subraya la necesidad ineludible de que los profesionales de la salud estén ampliamente capacitados en su diagnóstico y manejo diferencial temprano.

A diferencia de las toxicodermias históricas, estas reacciones no deben interpretarse sistemáticamente como un fallo farmacológico fatal, sino como evidencia tangible de la hiperactivación del sistema inmunológico humano; de hecho, múltiples estudios observacionales prospectivos han establecido una correlación estadística positiva entre el desarrollo de vitiligo-like o erupciones liquenoides con tasas superiores de supervivencia global y supervivencia libre de progresión tumoral en pacientes con melanoma y carcinomas de pulmón.

El futuro inmediato de la investigación se orienta hacia el descubrimiento y validación de biomarcadores predictivos de toxicidad cutánea severa. Las herramientas multi-ómicas, la tipificación de alelos específicos de antígenos leucocitarios humanos (HLA), la secuenciación del repertorio del receptor de células T en sangre periférica y el análisis de la diversidad del microbioma intestinal y cutáneo prometen identificar a individuos con riesgo elevado antes del inicio de la inmunoterapia.

Asimismo, el avance hacia una "terapia de precisión inversa" permitirá en los próximos años manejar selectivamente los eventos adversos autoinmunes sin silenciar la inmunidad antitumoral. El uso racional de inhibidores de vías inflamatorias específicas (como inhibidores de JAK para vitiligo o bloqueadores de interleucinas para toxicidad psoriasiforme y ampollosa) se integrará previsiblemente en los protocolos de cuidado estándar, reemplazando el uso indiscriminado de altas dosis de corticosteroides sistémicos de amplio espectro, los cuales pueden potencialmente atenuar la respuesta del paciente contra la neoplasia.

La integración clínica de unidades multidisciplinarias compuestas por dermatólogos, oncólogos médicos, patólogos y farmacólogos será el pilar sobre el cual se sustente la medicina personalizada del mañana, garantizando que los pacientes oncológicos puedan completar sus tratamientos de inmunoterapia de manera segura, maximizando la supervivencia mientras se preserva íntegramente la salud cutánea y la calidad de vida.

Bibliografía

1. Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, Wu J, Leung DYM, Moy AP, et al. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(5):1255-1268.
2. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors: Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(3):345-361.

3. Wang LL, Patel G, Chiesa-Fuxench ZC, McGettigan S, Schuchter L, Mitchell TC, et al. Timing of Onset of Adverse Cutaneous Reactions Associated With Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitor Therapy. *JAMA Dermatol.* 2020;156(9):1024-1029.
4. Chen AT, Lio PA, Belum VR, Puzanov I, Lacouture ME. Expert consensus on the management of immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87(1):153-162.
5. Marquart JD, Chen EY, Muñoz-Rojas AR, O'Connor M, Zha P, Chu EY, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated bullous pemphigoid reveals a distinct inflammatory profile. *J Invest Dermatol.* 2020;140(12):2478-2486.
6. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(12):1217-1238.
7. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(4):387-405.
8. Nikolaou V, Stratigos A. Emerging trends in the dermatological management of immune-related adverse events. *Br J Dermatol.* 2021;184(5):804-811.
9. Quach HT, Johnson DB, LeBoeuf NR, Zwerner JZ, Sosman JA. Cutaneous adverse events caused by immune checkpoint inhibitors. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(4):956-966.
10. Riveiro-Falkenbach E, Herranz P. Dermatología en la era de la inmunoterapia oncológica: un reto diagnóstico y terapéutico. *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111(8):662-675.
11. Lospinoso K, Nichols CB, Malachowski SJ, Stein JA, MacFarlane DF. Dermatologic toxicities to immune checkpoint inhibitor therapy: A review of histopathologic patterns. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13539.
12. Phillips GS, Wu J, Hellmann MD, Postow MA, Rizvi NA, Freites-Martinez A, et al. Treatment Outcomes of Immune-

- Related Cutaneous Adverse Events. *J Clin Oncol*. 2021;39(9):1048-1057.
13. Plachouri KM, Vryzaki E, Georgiou S. Cutaneous Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Summarized Overview. *Curr Drug Saf*. 2021;16(2):162-171.
 14. Shi V, Crawford G. Use of biological therapies (dupilumab and omalizumab) in the management of severe bullous disorders secondary to anti-PD1 therapy. *Dermatologic Therapy*. 2023;36(1):e15902.
 15. Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, van den Hurk C, Fernández-Peñas P, Santini D, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2021;32(2):157-170.

Dermatoporosis y fragilidad cutánea en el adulto mayor

Michael Alexander Gomez Ghilino

Introducción

El envejecimiento cutáneo es un proceso biológico complejo y multifactorial que involucra cambios intrínsecos y extrínsecos. Mientras que el envejecimiento intrínseco se relaciona con la senescencia celular programada y alteraciones genéticas, el extrínseco es impulsado predominantemente por la radiación ultravioleta (fotoenvejecimiento), la contaminación y el tabaquismo. Históricamente, la dermatología geriátrica se enfocó en las neoplasias malignas cutáneas y las dermatosis inflamatorias. Sin embargo, en el año 2007, los dermatólogos Kaya y Saurat propusieron el término "dermatoporosis" para unificar y conceptualizar el síndrome de insuficiencia cutánea crónica y fragilidad extrema que afecta a los adultos mayores.

El término "dermatoporosis" se acuñó como un paralelo conceptual a la osteoporosis. De la misma manera que la pérdida de densidad mineral ósea conduce a fracturas patológicas, la pérdida de matriz extracelular cutánea y la atrofia severa predisponen a la piel a laceraciones, desgarros y hematomas disecantes ante traumatismos mínimos. Epidemiológicamente, se estima que la dermatoporosis afecta a más del 30 por ciento de los individuos mayores de 60 años, y su prevalencia se dispara por encima del 50 por ciento en la población octogenaria y nonagenaria, con una ligera predominancia en el sexo femenino y en fototipos claros (Fitzpatrick I-III).

La carga de morbilidad asociada a la fragilidad cutánea es sustancial. Los desgarros cutáneos (skin tears) y las heridas crónicas derivadas de la dermatoporosis generan dolor, riesgo elevado de infecciones secundarias, ingresos hospitalarios prolongados y altos costos para los sistemas de salud pública. Este capítulo proporciona una revisión exhaustiva de los mecanismos patogénicos subyacentes, la semiología

clínica, los métodos diagnósticos contemporáneos y las estrategias terapéuticas basadas en la mejor evidencia científica disponible hasta la actualidad.

Fisiopatología molecular y celular de la dermatoporosis

La comprensión contemporánea de la dermatoporosis ha migrado de una simple observación macroscópica de "piel delgada" a una caracterización molecular profunda. La fisiopatología se centra en la disfunción de la matriz extracelular (MEC) dérmica, alteraciones en la homeostasis del ácido hialurónico (AH) y el fenotipo secretor asociado a la senescencia celular (SASP).

Alteración en el eje Ácido Hialurónico - CD44

El ácido hialurónico es un glucosaminoglucano fundamental en la retención de agua, viscoelasticidad y volumen de la dermis. En la epidermis y dermis sanas, el AH interactúa con su receptor principal, el CD44, una glicoproteína transmembrana. La unión del AH al CD44 induce señales intracelulares que regulan la proliferación de queratinocitos, la diferenciación celular y la función de barrera.

En la dermatoporosis, existe una drástica disminución tanto en la cantidad de ácido hialurónico como en la expresión del receptor CD44. Investigaciones recientes demuestran que la reducción de CD44 en queratinocitos epidérmicos senescentes compromete la homeostasis local, llevando a un adelgazamiento epidérmico marcado. Además, la pérdida de AH en la dermis reticular provoca una deshidratación profunda del tejido y pérdida de la turgencia, dejando a los vasos sanguíneos dérmicos sin su amortiguación perivascular habitual.

Desequilibrio entre Metaloproteinasas (MMP) y sus inhibidores (TIMP)

La matriz dérmica de un adulto mayor frágil se caracteriza por una fragmentación severa de las fibras de colágeno (especialmente tipo I y III) y elastina. Este daño no es meramente pasivo; es impulsado enzimáticamente. La exposición crónica a la radiación ultravioleta y la senescencia celular intrínseca inducen una sobreexpresión de

metaloproteinasas de matriz (particularmente MMP-1, MMP-3 y MMP-9), acompañadas de una disminución en los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP). El resultado neto es un estado hipercatabólico crónico en la dermis, que degrada la red de colágeno fibrilar más rápido de lo que los fibroblastos senescentes pueden sintetizarla.

Senescencia de los fibroblastos y el SASP

Los fibroblastos dérmicos son los arquitectos primarios de la piel. En la dermatoporosis, un porcentaje significativo de fibroblastos entra en un estado de senescencia celular irreversible. Estas células dejan de dividirse pero permanecen metabólicamente activas, adoptando un fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP). El SASP se caracteriza por la liberación sostenida de citocinas proinflamatorias (Interleucina-1 alfa, Interleucina-6), quimiocinas y las mencionadas MMP. Este microambiente inflamatorio crónico de bajo grado (fenómeno conocido como "inflammaging") perpetúa la destrucción de la matriz colágena e inhibe la actividad de los factores de crecimiento locales, como el TGF-beta, necesario para la neocolagénesis.

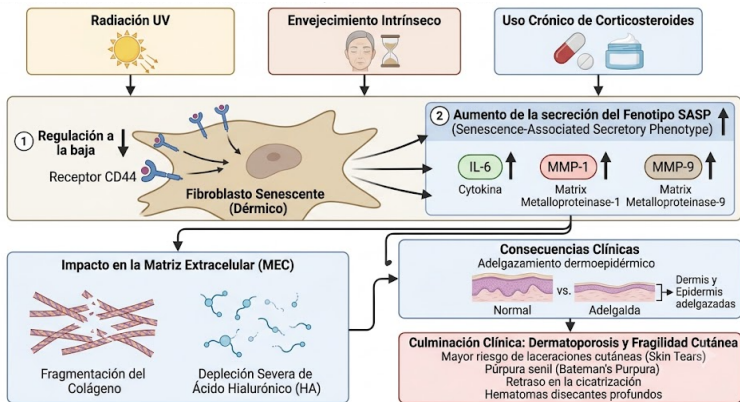


Figura 1. Cascada fisiopatológica de la dermatoporosis y la insuficiencia cutánea crónica. Este diagrama de flujo ilustra la interacción compleja entre los factores desencadenantes y los mecanismos moleculares que conducen a la fragilidad cutánea extrema en el adulto mayor. En la parte superior se identifican los principales promotores (radiación UV, envejecimiento intrínseco y corticosteroides). En el nivel medio se esquematiza el papel central del **fibroblasto senescente** dérmico, caracterizado por una marcada regulación a la baja del **receptor CD44** en la membrana celular y el inicio de un **fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP)**. El SASP incrementa la liberación de citocinas proinflamatorias como la **IL-6** y, crucialmente, de metaloproteinasas de matriz (**MMP-1, MMP-9**). Estas enzimas degradan la matriz extracelular, lo que resulta en la fragmentación del colágeno y una **depleción severa de ácido hialurónico**. En el nivel inferior, se observan las consecuencias histológicas y clínicas: un adelgazamiento drástico del complejo dermoepidérmico que culmina en el síndrome de fragilidad cutánea y sus complicaciones (púrpura, laceraciones, hematomas profundos).

Factores de riesgo y exacerbantes

El desarrollo clínico de la dermatoporosis no es uniforme y es acelerado por múltiples variables etiopatogénicas:

1. **Exposición crónica a corticosteroides (Dermatoporosis iatrogénica):** El uso prolongado de corticosteroides tópicos de alta potencia o sistémicos es el factor acelerador más potente. Los glucocorticoides inhiben directamente la transcripción del gen del procolágeno I y III, reducen la proliferación de fibroblastos y disminuyen la síntesis de ácido hialurónico al inhibir las hialuronano sintasas (HAS).
2. **Fotoenvejecimiento crónico:** El daño actínico acumulado provoca elastosis solar (acumulación de material elástico amorfo y disfuncional) que reemplaza al colágeno estructural sano en la dermis superior.
3. **Uso de anticoagulantes y antiagregantes:** Aunque no adelgazan la piel *per se*, medicamentos como warfarina, rivaroxabán o ácido acetilsalicílico exacerbaban drásticamente la manifestación hemorrágica de la dermatoporosis (púrpura y hematomas disecantes).
4. **Desnutrición y sarcopenia:** La deficiencia de proteínas, vitamina C (cofactor indispensable para la hidroxilación del colágeno) y zinc, frecuentemente observada en el paciente geriátrico, altera la capacidad regenerativa de la piel.

Clasificación clínica y estadificación

La dermatoporosis tiene un espectro de manifestaciones clínicas que progresan en severidad. La clasificación de Kaya y Saurat divide el

síndrome en cuatro estadios primarios, lo cual es fundamental para estandarizar el manejo clínico.

Estadio I: Atrofia cutánea y alteraciones pigmentarias vasculares

Es la fase inicial. Se observa adelgazamiento generalizado de la piel (transparencia cutánea donde se visualizan fácilmente las venas subcutáneas). La manifestación cardinal es la **púrpura senil de Bateman**, caracterizada por máculas equimóticas asintomáticas en las superficies extensoras de los antebrazos y el dorso de las manos. Estas lesiones ocurren tras traumatismos triviales debido a que los vasos sanguíneos, desprovistos de soporte conectivo, se rompen fácilmente. También se observan **pseudo-cicatrices estelares**, que son áreas blanquecinas, irregulares y atróficas resultantes de desgarros dérmicos espontáneos o microtraumatismos previos.

Estadio II: Laceraciones cutáneas localizadas

La piel se vuelve tan frágil que la fricción mínima (como retirar una cinta adhesiva médica o rozar un mueble) produce desgarros cutáneos de espesor parcial o total. Estas laceraciones tienen bordes irregulares, a menudo con un colgajo epidérmico viable o necrótico, y sanan muy lentamente, con alto riesgo de sobreinfección.

Estadio III: Retraso severo de la cicatrización

Las laceraciones y úlceras se vuelven crónicas. En este estadio, la piel carece casi por completo de la maquinaria celular y extracelular para orquestar la cicatrización. Las heridas pueden permanecer abiertas durante meses y son refractarias al manejo convencional.

Estadio IV: Hematoma disecante profundo

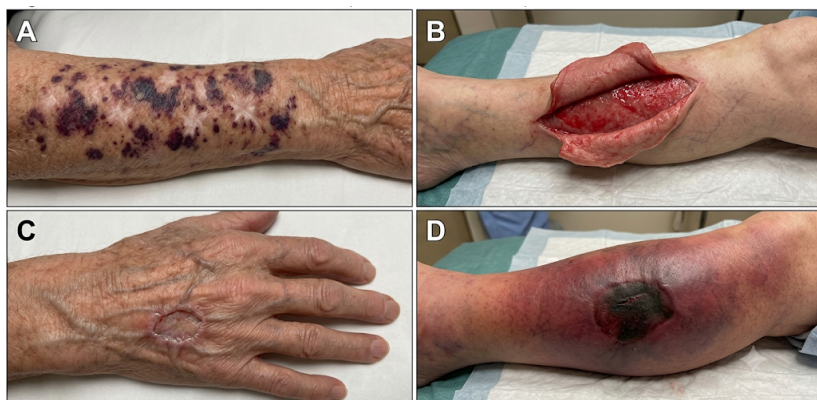
Representa la etapa final y una verdadera emergencia dermatológica y quirúrgica. Se produce un sangrado masivo que, en lugar de exteriorizarse, diseca el espacio entre la dermis profunda, el tejido celular subcutáneo y la fascia muscular. Clínicamente, se presenta como una placa o nódulo fluctuante, extremadamente doloroso, eritematovioláceo, que se expande rápidamente en la extremidad (frecuentemente las piernas). Si no se drena, la presión acumulada

provoca necrosis isquémica masiva de la piel suprayacente, resultando en úlceras gigantes que pueden poner en riesgo la viabilidad del miembro e inducir sepsis.

Tabla 1. Estadificación clínica de la Dermatoporosis según el modelo modificado de Kaya y progresión de severidad.

Estadio	Características Clínicas Principales	Complicaciones Asociadas	Nivel de Riesgo
I (Leve)	Púrpura de Bateman, pseudo-cicatrices estelares, atrofia cutánea severa, piel transparente.	Alteración estética, ansiedad, fragilidad capilar.	Bajo
II (Moderado)	Desgarros cutáneos (skin tears) superficiales tras traumatismos menores, colgajos epidérmicos.	Sangrado local, dolor leve, riesgo de infección superficial.	Intermedio
III (Grave)	Heridas crónicas que no cicatrizan, pérdida de sustancia, úlceras estelares persistentes.	Infección bacteriana secundaria, celulitis, deterioro de la calidad de vida.	Alto
IV (Crítico)	Hematoma disecante profundo, fluctuación subcutánea, necrosis de piel suprayacente.	Sepsis, necrosis isquémica extensa, hospitalización prolongada, mortalidad incrementada.	Muy Alto (Emergencia médica)

Figura 2. Manifestaciones clínicas del espectro de la Dermatoporosis



Composición fotográfica que muestra las diversas manifestaciones de la insuficiencia cutánea crónica. **Panel A (Dermatoporosis Estadio I):** Antebrazo que exhibe extensa **púrpura senil de Bateman**, caracterizada por máculas equimóticas violáceas asintomáticas resultantes de traumatismos mínimos sobre una dermis atrófica, junto con **pseudo-cicatrices estelares blanquecinas**, que representan áreas de reparación fibrosa dérmica previa. **Panel B (Estadio II):** Laceración cutánea (skin tear) aguda en la pierna. Se observa un colgajo epidérmico retraído que expone un lecho dermoepidérmico rojo granulante, evidenciando la incapacidad de la piel para resistir las fuerzas de fricción. **Panel C (Estadio III):** Úlcera atrófica crónica en el dorso de la mano. La lesión presenta bordes delgados, translúcidos y extremadamente frágiles, indicativos de un retraso severo y refractariedad en el proceso de cicatrización. **Panel D (Estadio IV):** **Hematoma disecante profundo** pretibial. Esta es una emergencia médica que presenta fluctuación masiva por sangrado subcutáneo disecante, eritema tenso y una zona central de necrosis isquémica negruzca de la piel suprayacente.

Abordaje diagnóstico

El diagnóstico de la dermatoporosis es eminentemente clínico; sin embargo, en los últimos años, las técnicas de imagen no invasivas han revolucionado la evaluación objetiva de la fragilidad cutánea.

Criterios Clínicos

Se requiere la presencia de atrofia cutánea severa en áreas fotoexpuestas y de fricción, asociada a las manifestaciones clínicas descritas (púrpura, laceraciones, pseudo-cicatrices). Es perentorio realizar una anamnesis farmacológica exhaustiva para identificar el uso de esteroides crónicos (tópicos o sistémicos) e inmunosupresores.

Ecografía Cutánea de Alta Frecuencia (ECAF)

La ultrasonografía de alta frecuencia (20 a 50 MHz) y ultra alta frecuencia (superior a 50 MHz) se ha posicionado como el estándar de oro no invasivo para la evaluación cuantitativa de la dermatoporosis. Los hallazgos ecográficos patognomónicos incluyen:

- **Adelgazamiento extremo:** Espesor total de la epidermis y dermis menor a 0.7 milímetros (en individuos sanos de mediana edad, el grosor suele ser de 1.2 a 1.5 milímetros en antebrazos).
- **Banda anecoica subepidérmica (SLEB):** Representa severa elastosis solar y pérdida de densidad de la matriz de colágeno.
- **Ecogenicidad dérmica reducida:** La dermis pierde su apariencia ecogénica brillante debido a la fragmentación del colágeno, volviéndose hipoecoica.
- En el estadio IV, la ecografía con transductores de menor frecuencia (10-15 MHz) es vital para determinar la extensión, profundidad y volumen del hematoma disecante, guiando la intervención quirúrgica.

Tabla 2. Criterios diagnósticos integrales de la fragilidad cutánea.

Modalidad Diagnóstica	Parámetros Evaluados	Hallazgos Compatibles con Dermatoporosis
Clínica (Inspección)	Atrofia, lesiones vasculares, cicatrices.	Púrpura asintomática, pseudo-cicatrices, transparencia venosa evidente.
Signos Mecánicos	Resistencia tisular.	Signo del pliegue cutáneo persistente (elasticidad reducida severamente).

Ecografía (20-50 MHz)	Espesor dermoepidérmico total.	Grosor inferior a 0.7 mm en cara extensora de extremidades.
Ecografía (20-50 MHz)	Densidad dérmica.	Presencia prominente de Banda Anecoica Subepidérmica (SLEB); hipocogenicidad.
*Biopsia (Histopatología) **	Morfología celular y matriz.	Aplanamiento rete ridges, atrofia epidérmica extrema, homogeneización de colágeno superficial, fragmentación elástica.

Implicaciones clínicas y Aplicación práctica (Manejo terapéutico)

El manejo de la dermatoporosis exige un enfoque preventivo y proactivo, ya que una vez establecidos los estadios avanzados, la morbimortalidad es alta. Las estrategias se dividen en prevención primaria, farmacoterapia tópica regenerativa y tratamiento intervencionista de las complicaciones.

Cuidados Preventivos y Dermocosmética

La educación al paciente y a sus cuidadores es la primera línea de defensa. Se deben instituir medidas de protección mecánica: uso de mangas largas, calcetines acolchados (tubo elástico protector o *tubular bandages*) y almohadillado de bordes de muebles. La limpieza cutánea debe realizarse con sustitutos de jabón (syndets) de pH fisiológico (alrededor de 5.5) y agua tibia, evitando la fricción durante el secado. La aplicación diaria de emolientes potentes reduce la incidencia de desgarros cutáneos hasta en un 50 por ciento. Se recomiendan fórmulas que contengan ceramidas, glicerina, urea en bajas concentraciones (menor al 5 por ciento para evitar irritación) y vaselina. La fotoprotección diaria de amplio espectro es imperativa para frenar el componente de elastosis solar progresiva.

Terapias Farmacológicas Tópicas

El objetivo farmacológico es estimular a los fibroblastos remanentes, reponer el ácido hialurónico perdido y redensificar la matriz.

Fragmentos de Ácido Hialurónico (FAH): Es la terapia con mayor sustento fisiopatológico y evidencia clínica (Nivel de evidencia 1b). No todo el ácido hialurónico es eficaz; el AH de alto peso molecular no penetra la barrera cutánea adecuadamente. Los estudios clínicos aleatorizados, liderados por el grupo de Kaya, han demostrado que los fragmentos de ácido hialurónico de tamaño intermedio (entre 50 y 400 kDa) aplicados tópicamente logran penetrar la epidermis, unirse al receptor CD44 y reactivar las cascadas de señalización. La aplicación bidiraria de cremas con FAH durante al menos 4 a 8 semanas revierte parcialmente la atrofia cutánea, incrementa el grosor ecográfico de la piel y reduce significativamente la incidencia de púrpura de Bateman.

Retinoides tópicos: El retinol y la tretinoína (en concentraciones bajas, 0.025%) han demostrado capacidad para inhibir las metaloproteinasas y estimular la síntesis de colágeno tipo I. Sin embargo, en pacientes con dermatoporosis estadio II-III, el uso de retinoides debe ser extremadamente cauteloso (a menudo en régimen de días alternos o combinado con corticosteroides tópicos débiles temporalmente) para evitar la dermatitis por retinoides, la cual puede inducir rascado y provocar desgarros masivos.

Vitamina C tópica: El ácido L-ascórbico actúa como antioxidante y cofactor en la síntesis de colágeno. Su formulación al 10-15% en vehículos estabilizados ofrece un beneficio modesto pero clínicamente medible en el aumento de la densidad dérmica.

Manejo de Desgarros Cutáneos (Skin Tears)

El panel internacional asesor sobre desgarros cutáneos (ISTAP) define los protocolos de actuación. Frente a un desgarro (Estadio II):

1. Controlar el sangrado con presión suave y sostenida.
2. Limpiar con solución salina estéril.

3. Intentar realinear el colgajo de piel viable (si existe) utilizando un hisopo humedecido o pinzas sin dientes, sin estirar excesivamente.
4. **Contraindicación absoluta:** Evitar cintas adhesivas tradicionales o suturas directas, ya que las suturas rasgarán la piel atrófica circundante (efecto "alambre en queso").
5. Utilizar vendajes no adherentes, mallas de silicona o apósitos de espuma hidrocélular que se puedan mantener *in situ* durante varios días para evitar el traumatismo de los cambios frecuentes.

Manejo Intervencionista del Hematoma Disecante (Estadio IV)

El diagnóstico de un hematoma disecante requiere intervención quirúrgica urgente. El manejo conservador (esperar la reabsorción del coágulo) es una negligencia médica en este contexto, ya que invariablemente conduce a necrosis tisular extensa y riesgo de amputación.

El protocolo quirúrgico implica:

1. **Incisión y Drenaje temprano:** Realizar incisiones profundas hasta llegar al plano de la fascia muscular para evacuar completamente el hematoma organizado y los fluidos serosanguinolentos.
2. **Desbridamiento:** Remover el tejido necrótico suprayacente.
3. **Terapia de Presión Negativa (VAC):** En casos de cavidades extensas, el uso de sistemas de cierre asistido por vacío promueve la adhesión de los planos tisulares despegados y estimula la granulación rápida, salvando las extremidades de cirugías reconstructivas más agresivas.

Conclusiones y Perspectivas Futuras

La dermatoporosis no debe considerarse una consecuencia inevitable y benigna de la longevidad, sino una verdadera insuficiencia orgánica de la piel que compromete severamente la integridad del individuo mayor. La transición conceptual del simple "envejecimiento cutáneo" al de "síndrome de fragilidad" demanda que los dermatólogos,

geriátricos y médicos de primer contacto evalúen sistemáticamente la piel de sus pacientes geriátricos en busca de signos tempranos, como la púrpura senil y las pseudo-cicatrices.

La ecografía de alta frecuencia se consolida como una herramienta objetiva vital, permitiendo cuantificar el grosor de la piel antes y después de las intervenciones. Actualmente, el pilar preventivo y terapéutico reside en la mitigación del trauma mecánico y el uso de fragmentos de ácido hialurónico tópico, los cuales han demostrado una notable eficacia en la redensificación dérmica mediada por CD44.

Las perspectivas futuras son prometedoras y se orientan hacia la medicina regenerativa. En el horizonte de la investigación dermatológica, los "senolíticos" (fármacos capaces de inducir la apoptosis selectiva de fibroblastos senescentes y reducir el SASP, como la quercetina o el dasatinib) representan la próxima frontera para revertir la dermatoporosis. Asimismo, el desarrollo de parches de microagujas con factores de crecimiento encapsulados y matrices dérmicas acelulares sintéticas de fácil aplicación podría revolucionar el manejo de las heridas crónicas y desgarros cutáneos complejos. En última instancia, la concienciación y la educación médica continua son las armas más poderosas para transformar la morbilidad asociada a la piel frágil del adulto mayor.

Bibliografía

1. Kaya G, Saurat JH. Dermatoporosis: a chronic cutaneous insufficiency/fragility syndrome. Clinicopathological features, mechanisms, prevention and potential treatments. *Dermatology*. 2007;215(4):284-294. DOI: 10.1159/000107621.
2. Kaya G, Kaya A, Saurat JH. Clinical and Pathophysiological Aspects of Dermatoporosis. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1359871.
3. LeBlanc K, Campbell K, Wood E, et al. Best practice recommendations for the prevention and management of skin tears in aged skin. *Wounds International*. 2018. Disponible en panel ISTAP.

4. Rayner K, Mudge A. Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) in skin aging and dermatoporosis: Cellular mechanisms and therapeutic opportunities. *J Invest Dermatol.* 2022;142(4):1012-1019.
5. Saurat JH, Kaya G, et al. Topical hyaluronic acid fragments in dermatoporosis: A randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Br J Dermatol.* 2021;184(5):856-863.
6. Wortsman X. Sonography of the skin in dermatology: normal anatomy, aging, and dermatoporosis. *J Ultrasound Med.* 2020;39(1):163-176. DOI: 10.1002/jum.15093.
7. Wollina U, Lotti T, Vojvodic A. Deep dissecting hematoma (Dermatoporosis stage IV) - A medical emergency. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(18):3017-3020. DOI: 10.3889/oamjms.2019.743.
8. Moncrieff G, Van Onselen J, Young T. The role of emollients in maintaining skin integrity and preventing skin tears in the elderly. *Br J Community Nurs.* 2020;25(Sup6):S12-S19. DOI: 10.12968/bjcn.2020.25.Sup6.S12.
9. Barnes L, Kaya G, Rollason V. Iatrogenic dermatoporosis: The role of chronic topical and systemic corticosteroids. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(2):167-178.
10. Quan T, Fisher GJ. Role of Age-Associated Alterations of the Dermal Extracellular Matrix Microenvironment in Human Skin Aging: A Mini-Review. *Gerontology.* 2015;61(5):427-434. DOI: 10.1159/000371708.
11. Gomi T. Anatomical and physiological characteristics of the senile skin: Focus on dermatoporosis and barrier function. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14763.
12. LeBlanc K, Baranoski S, Christensen D, et al. The International Skin Tear Advisory Panel (ISTAP) Classification System. *Adv Skin Wound Care.* 2021;34(8):426-431. DOI: 10.1097/01.ASW.0000758580.95738.cb.
13. Zouboulis CC, Ganceviciene R, Liakou AI, et al. Aesthetic aspects of skin aging, prevention, and local treatment. *Clin Dermatol.* 2019;37(4):365-372. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2019.04.002.

14. Macarak EJ, Howard PS. The role of the extracellular matrix in skin aging and dermatoporosis: Mechanotransduction and matrix turnover. *Exp Dermatol*. 2023;32(2):189-198.
15. Blume-Peytavi U, Kottner J, Sterry W, et al. Age-Associated Skin Conditions and Diseases: Current Perspectives and Future Options. *Gerontologist*. 2016;56(Suppl 2):S230-S242. DOI: 10.1093/geront/gnw003.

Melanoma cutáneo: diagnóstico precoz, dermatoscopia y nuevas estrategias terapéuticas

Jessica Belén Guamán Yunga

Introducción

El melanoma cutáneo es una neoplasia maligna originada en los melanocitos, las células derivadas de la cresta neural responsables de la producción de melanina. Aunque constituye aproximadamente el 1% al 4% de todos los tumores malignos de la piel, es el responsable de más del 75% de las muertes relacionadas con el cáncer de piel. En las últimas décadas, la incidencia del melanoma ha mostrado un incremento sostenido en poblaciones caucásicas a nivel mundial, una tendencia atribuida a los cambios en los patrones de exposición a la radiación ultravioleta, el envejecimiento poblacional y la mejora en las técnicas de escrutinio clínico.

El paradigma del manejo del melanoma ha experimentado una revolución sin precedentes en la última década. Históricamente considerado un tumor quimiorresistente y radio-resistente con una supervivencia global a cinco años inferior al 10% en estadios metastásicos, hoy en día presenciamos tasas de supervivencia que superan el 50% gracias a la introducción de la inmunoterapia moderna y los inhibidores de vías de señalización intracelular. No obstante, el pilar fundamental para reducir la morbilidad sigue siendo el diagnóstico precoz. La escisión quirúrgica de un melanoma in situ o en fase de crecimiento radial temprano es curativa en la inmensa mayoría de los casos.

Por lo tanto, el médico dermatólogo contemporáneo enfrenta un doble desafío: agudizar sus habilidades diagnósticas integrando herramientas ópticas y moleculares, y comprender el complejo panorama terapéutico sistémico para participar activamente en comités oncológicos multidisciplinarios. Este capítulo tiene como propósito desglosar los avances más significativos en la

caracterización genómica, el perfeccionamiento del diagnóstico dermatoscópico y la consolidación de nuevas estrategias terapéuticas que definen el estándar de cuidado actual.

Bases Genómicas y Vías Fisiopatológicas del Melanoma

Para comprender las intervenciones terapéuticas contemporáneas, es imperativo dominar la biología molecular del melanoma. La carcinogénesis del melanoma no es un evento lineal, sino el resultado de múltiples alteraciones genéticas y epigenéticas que confieren ventajas de proliferación, supervivencia y evasión inmunológica.

Vía de Señalización MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase)

La hiperactivación constitutiva de la vía MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK) es el evento oncogénico central en aproximadamente el 70% al 80% de los melanomas cutáneos. Esta cascada de señalización intracelular, que en condiciones fisiológicas regula la proliferación y diferenciación celular en respuesta a factores de crecimiento, sufre mutaciones conductoras (driver mutations) críticas:

- **Mutaciones en BRAF:** Presentes en el 40% al 50% de los melanomas originados en piel sin daño solar crónico. La mutación más frecuente (hasta en un 90% de los casos mutados) es una sustitución del aminoácido valina por ácido glutámico en el codón 600 (BRAF V600E). Otras variantes menos frecuentes incluyen V600K (valina por lisina) y V600R. Esta mutación genera una proteína quinasa BRAF constitutivamente activa, independiente de la señalización de RAS.
- **Mutaciones en NRAS:** Se identifican en el 15% al 20% de los melanomas. Son mutuamente excluyentes con las mutaciones de BRAF en la gran mayoría de los casos. Los pacientes con melanoma NRAS mutado tienden a presentar tumores más agresivos, mayor grosor de Breslow y tasas de mitosis más elevadas.

Vía PI3K/AKT/mTOR y Alteraciones del Ciclo Celular

Paralelamente, la vía PI3K (Fosfatidilinositol 3-quinasa) juega un papel crucial en la supervivencia y evasión de la apoptosis. La pérdida de función del gen supresor de tumores PTEN, que fisiológicamente antagoniza a PI3K, ocurre en casi el 30% de los melanomas, frecuentemente coexistiendo con mutaciones en BRAF, lo que facilita la resistencia intrínseca a las terapias dirigidas.

Asimismo, las alteraciones en los puntos de control del ciclo celular, particularmente las mutaciones en el gen CDKN2A (que codifica para las proteínas p16INK4a y p14ARF), están presentes en un alto porcentaje de melanomas esporádicos y familiares, permitiendo a la célula neoplásica evadir la senescencia y proliferar descontroladamente.

Diagnóstico Clínico Precoz y Estratificación de Riesgo

El diagnóstico clínico temprano depende de la evaluación visual sistemática. La regla mnemotécnica ABCDE (Asimetría, Bordes irregulares, Color heterogéneo, Diámetro mayor a 6 mm y Evolución) sigue siendo una herramienta fundamental para el cribado poblacional y la educación del paciente. De todos estos criterios, la **"E" de Evolución** (cualquier cambio rápido en tamaño, forma, color, elevación o síntomas como prurito o sangrado) es el predictor clínico independiente más potente de malignidad.

Factores Pronósticos Histopatológicos

Una vez realizada la biopsia excisional (procedimiento de elección), la estadificación se rige por la octava edición del manual del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Los determinantes histopatológicos que dictan el pronóstico y la necesidad de estadificación del ganglio centinela incluyen:

1. **Índice de Breslow:** Medido en milímetros desde la capa granulosa de la epidermis hasta la célula tumoral más profunda. Es el factor pronóstico independiente más importante.

2. **Ulceración:** Su presencia sube de categoría el estadio pT (ej. de pT1a a pT1b), indicando un fenotipo biológico más agresivo y una mayor tasa de recurrencia.
3. **Índice Mitótico:** Aunque eliminado de la estadificación pT1 en la AJCC 8, sigue siendo un dato vital reportado por el patólogo, asociándose fuertemente con supervivencia decreciente.

Dermatoscopia Avanzada: De la Física a la Morfología

La dermatoscopia (epiluminiscencia) ha transformado la precisión diagnóstica del dermatólogo, incrementando la sensibilidad en un 15-30% comparado con el ojo desnudo. Su fundamento físico radica en la eliminación de la reflexión superficial de la capa córnea (mediante un medio de enlace líquido o luz polarizada cruzada), permitiendo la visualización de estructuras anatómicas localizadas en la epidermis, la unión dermoepidérmica y la dermis papilar.

Correlación de Colores y Profundidad

En dermatoscopia, el color está estrictamente dictado por la profundidad del cromóforo (predominantemente melanina):

- **Negro:** Melanina en la capa córnea o epidermis superior.
- **Marrón:** Melanina en la unión dermoepidérmica.
- **Gris:** Melanina libre o fagocitada por macrófagos (melanófagos) en la dermis papilar.
- **Azul:** Melanina en la dermis reticular profunda (efecto Tyndall).
- **Blanco:** Fibrosis/colágeno (regresión) o queratina.
- **Rojo:** Vasculatura y neoangiogénesis tumoral.

Criterios Dermatoscópicos Específicos del Melanoma Cutáneo

El diagnóstico del melanoma se basa en la identificación de patrones asimétricos y desorganizados. Los criterios mayores que obligan a descartar melanoma incluyen:

1. **Red de pigmento atípica:** Retículo con líneas gruesas, ramificadas, de terminación abrupta en la periferia e

irregularmente distribuidas. Traduce una proliferación atípica de melanocitos a lo largo de las crestas epidérmicas.

2. **Proyecciones periféricas (estrías o pseudópodos):** Estructuras lineales bulbosas en la periferia de la lesión. Indican una fase de crecimiento radial activo. Si son circunferenciales y simétricas pueden indicar un nevo de Spitz, pero si son asimétricas o focales, son altamente sugestivas de melanoma.
3. **Velo azul-blanco:** Área confluyente de pigmentación azul-grisácea con un velo blanquecino sobrepuesto, sin estructuras de red reconocibles. Correlaciona histológicamente con ortoqueratosis compacta sobre nidos densos de melanocitos atípicos o melanófagos en la dermis.
4. **Estructuras de regresión:** Áreas blancas cicatriciales (fibrosis dérmica) y áreas de color gris-azulado (peperig). Su presencia indica destrucción inmunológica parcial del tumor.
5. **Manchas de pigmento excéntricas:** Áreas oscuras, asimétricas y sin estructura que oscurecen la base de la lesión.
6. **Polimorfismo vascular:** La presencia de más de un tipo de patrón vascular (ej. vasos puntiformes junto con vasos lineales irregulares), a menudo asociados a eritema lechoso, es un signo ominoso frecuente en melanomas hipomelanóticos o amelanóticos.

A: Fotografía Clínica



B: Fotografía Dermatoscópica

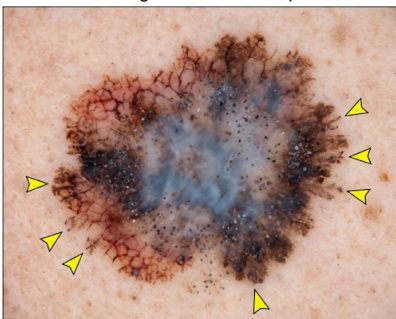


Figura 1. Dermatoscopia de melanoma superficial Fotografía clínica y dermatoscópica yuxtapuesta de un melanoma de extensión superficial en el tronco. La imagen dermatoscópica debe mostrar asimetría arquitectural, una red de pigmento engrosada y atípica en la periferia, áreas focales de regresión con gránulos gris-azulados (peppering) y un velo azul-blanco central. Se deben incluir flechas de señalamiento amarillas indicando las proyecciones periféricas irregulares. Fuente sugerida: Archivo clínico de imágenes dermatoscópicas estandarizadas.

Algoritmos Diagnósticos

Para sistematizar la evaluación, se han desarrollado múltiples algoritmos. El enfoque más recomendado para la formación médica es el procedimiento de dos etapas: la primera etapa diferencia lesiones melanocíticas de no melanocíticas, y la segunda etapa diferencia nevos benignos de melanoma.

Tabla 1. Algoritmos Dermatoscópicos Validados para el Diagnóstico de Melanoma (Segunda Etapa)

Algoritmo	Componente s / Criterios Evaluados	Sensibilidad (%)	Espe cifici dad (%)	Notas Clínica s
Análisis de Patrones (Pehamber ger et al.)	Evaluación global (patrones, colores, simetría) y criterios locales específicos.	85 - 90	80 - 90	Requier e mayor experie ncia; es el método más comple to y exacto en manos experta s.

Regla del ABCD Dermatoscópico (Stolz et al.)	Asimetría, Bordes (terminación abrupta), Colores (1-6), Diferentes estructuras (red, puntos, glóbulos, estrías, áreas sin estructura).	82 - 89	79 - 85	Puntaje > 5.45 altamente sugestivo de melanoma. Útil para residentes en fases iniciales.
Regla de los 7 puntos (Argenziano et al.)	<i>Criterios Mayores (2 pts):</i> Red atípica, velo azul-blanco, patrón vascular atípico. <i>Menores (1 pt):</i> Estrías, pigmentación irregular, puntos/glóbulos irregulares, estructuras de regresión.	83 - 85	80 - 82	Puntaje ≥ 3 obliga a la escisión quirúrgica diagnóstica.

Método de Menzies	<i>Criterios Negativos (debe faltar 1):</i> Simetría de patrón, 1 solo color. <i>Criterios Positivos (requiere 1):</i> Velo, pseudópodos, red gruesa, múltiples colores, etc.	90 - 92	70 - 75	Alta sensibilidad, diseñado o para no pasar por alto melano mas tempranos.
-------------------	--	---------	---------	--

Evolución de la Terapia Sistémica: Terapias Dirigidas e Inmunoterapia

El tratamiento del melanoma irresecable (Estadio III inoperable) y metastásico (Estadio IV) ha transitado de la quimioterapia paliativa (dacarbazina, fotemustina) a enfoques de alta precisión. La elección terapéutica moderna se basa inexorablemente en el estado mutacional del gen BRAF, evaluado mediante secuenciación de próxima generación (NGS) o inmunohistoquímica específica.

Terapia Dirigida (Inhibidores de BRAF y MEK)

En pacientes con mutación BRAF V600 documentada, la inhibición dual de la vía MAPK es el estándar de cuidado inicial o alternativo, ofreciendo tasas de respuesta objetiva (ORR) superiores al 65% y un rápido alivio sintomático.

La monoterapia con inhibidores de BRAF (vemurafenib, dabrafenib) indujo respuestas dramáticas, pero de corta duración debido a la rápida resistencia adquirida a través de la reactivación paradójica de la vía MEK. Por ello, la combinación con inhibidores de MEK (trametinib, cobimetinib, binimetinib) es mandataria.

Mecanismo de acción y evidencia: Estos fármacos bloquean competitivamente las quinasas intracelulares. Estudios pivotaes como el COMBI-d y el coBRIM demostraron que la terapia combinada mejora significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) frente a la monoterapia. Además, la combinación reduce paradójicamente los efectos adversos cutáneos (como la aparición de carcinomas espinocelulares eruptivos) al prevenir la hiperactivación de la vía MAPK en queratinocitos BRAF-salvaje.

Inmunoterapia: Inhibidores de Puntos de Control Inmunitario (Immune Checkpoint Inhibitors - ICI)

El melanoma es uno de los tumores más inmunogénicos, caracterizado por una alta carga mutacional tumoral (TMB) inducida por la luz UV, lo que genera múltiples neoantígenos. Sin embargo, el tumor evade la destrucción induciendo "agotamiento" (exhaustion) de los linfocitos T citotóxicos mediante la expresión de ligandos inhibitorios. Los anticuerpos monoclonales bloquean estos receptores inhibitorios, "quitando los frenos" del sistema inmunológico.

- **Anti-CTLA-4 (Ipilimumab):** Actúa en la fase de cebado (priming) del linfocito T en los ganglios linfáticos, impidiendo la unión de CD80/86 de la célula presentadora de antígeno con el receptor inhibitorio CTLA-4. Fue el primer fármaco en demostrar un beneficio en SG en melanoma avanzado.
- **Anti-PD-1 (Pembrolizumab, Nivolumab):** Actúan en la fase efectora periférica en el microambiente tumoral. Bloquean el receptor PD-1 en los linfocitos T, impidiendo su unión con los ligandos tumorales PD-L1 y PD-L2. Ofrecen un perfil de toxicidad más favorable y mayor eficacia que el Ipilimumab en monoterapia (ensayos KEYNOTE-006 y CheckMate 067).
- **Anti-LAG-3 (Relatlimab):** Recientemente aprobado, se combina con nivolumab para bloquear otra vía de escape inmunológico, mostrando superioridad frente a la monoterapia con nivolumab en el estudio RELATIVITY-047.

Terapia Combinada Anti-PD-1 + Anti-CTLA-4: El ensayo CheckMate 067 demostró que la combinación de ipilimumab más nivolumab alcanza una impresionante tasa de supervivencia a los 7 años de aproximadamente 50% en pacientes con melanoma metastásico, marcando un hito histórico. Sin embargo, esta eficacia viene acompañada de una alta tasa de eventos adversos relacionados con el sistema inmune (irAEs) de grado 3/4 (hepatitis, colitis, tiroiditis, hipofisitis), lo que requiere un manejo clínico estricto.

Tabla 2. Terapias Sistémicas de Primera Línea para Melanoma Avanzado o Irresecable

Fármaco (Diana)	Escenario Clínico	Mecanismo de Acción Principal	Tasa de Respuesta Objetiva Estimada	Efectos Adversos Característicos (Grado ≥ 3)	Nivel de Evidencia / Guía
Nivolumab + Ipilimumab	1ra línea (indep. de BRAF)	Bloqueo dual PD-1 y CTLA-4, restaurando la función de células T.	~58%	Colitis autoinmune, hepatitis, neuromonitis, endocrinopatías (55 %).	Nivel I, Grado A (NCCN, ESMO)

Pembrolizumab o Nivolumab	1ra línea (indep. de BRAF)	Bloqueo selectivo de PD-1, revirtiendo el agotamiento de células T efectoras.	~40-45 %	Fatiga, prurito, vitíligo, tiroiditis (20 %).	Nivel I, Grado A (NCCN, ESMO)
Dabrafenib + Trametinib	1ra línea (Solo mutados BRAF V600)	Inhibición enzimática secuencial de quinasas BRAF y MEK (Vía MAPK).	~68%	Pirexia grave, fatiga, toxicidad ocular (coriorretinopatía).	Nivel I, Grado A (NCCN, ESMO)

Enco rafeni b + Bini metin ib	1ra línea (Solo mutados BRAF V600)	Inhibición enzimática a dual MAPK con perfil farmacoci nético prolongad o.	~63%	Des pren dimi ento epite lio pig men tario retin al, disfu nció n vent ricul ar izqu ierda.	Niv el I, Gr ado A (N CC N, ES M O)
--	--	--	------	---	---

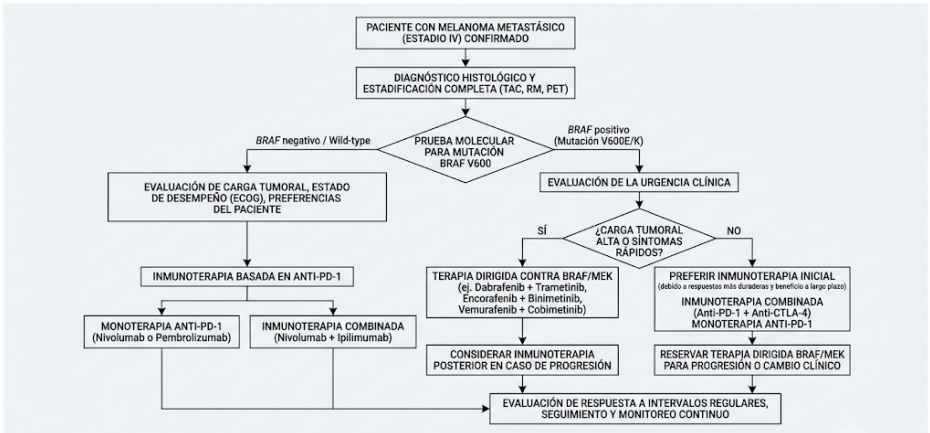


Figura 2. Algoritmo de manejo del melanoma metastásico]Descripción detallada: Diagrama de flujo (algoritmo clínico) para la toma de decisiones en pacientes con melanoma estadio IV. Debe iniciar con el diagnóstico histológico seguido de la prueba molecular para BRAF V600. Ramificación izquierda: BRAF negativo o wild-type dirige hacia Inmunoterapia basada en Anti-PD-1 (monoterapia o combinación). Ramificación derecha: BRAF positivo evalúa la urgencia clínica (carga tumoral alta/síntomas rápidos dirige hacia terapia dirigida BRAF/MEK; carga baja permite preferir inmunoterapia inicial debido a respuestas más duraderas)

El Cambio de Paradigma: Terapia Adyuvante y Neoadyuvante

El impacto de estos fármacos se ha trasladado exitosamente a estadios más tempranos. Para pacientes con melanoma de alto riesgo resecado (Estadios IIB, IIC y III), la terapia sistémica adyuvante con inhibidores PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) o inhibidores BRAF/MEK (dabrafenib/trametinib) ha demostrado disminuir dramáticamente el riesgo de recaída, duplicando la supervivencia libre de recurrencia a largo plazo en comparación con la observación.

Aún más revolucionario es el enfoque **neoadyuvante** (tratamiento previo a la cirugía en estadio III macroscópico). Estudios recientes revelan que administrar inmunoterapia combinada antes de la resección genera una respuesta inmunológica más robusta (aprovechando el tumor in situ como "vacuna" que presenta todos los neoantígenos a los linfocitos). Los pacientes que alcanzan una respuesta patológica completa (ausencia de células tumorales viables en el lecho quirúrgico) muestran tasas de supervivencia casi del 100% a corto y mediano plazo, lo que podría, en el futuro, eximir a algunos pacientes de cirugías linfáticas radicales.

Implicaciones Clínicas y Aplicación Práctica

Para el dermatólogo en ejercicio, la integración de estos conocimientos exige una adaptación profunda en la rutina clínica:

- 1. Tamizaje de Precisión:** El uso de la dermatoscopia no es opcional; es el estándar de cuidado ineludible. Se debe implementar la cartografía corporal total (Total Body Photography) acoplada a dermatoscopia digital secuencial en pacientes de alto riesgo, lo que permite detectar cambios sutiles invisibles en una única visita.
- 2. Reporte Patológico Integral:** El clínico debe exigir y comprender los informes histopatológicos estandarizados, verificando que parámetros como el Breslow se midan con precisión micrométrica, se reporte la ulceración y los márgenes profundos y periféricos estén claramente definidos.

3. **Abordaje Quirúrgico Inicial:** Ante una lesión sospechosa de melanoma, la biopsia debe ser excisional con márgenes estrechos (1-2 mm). Las biopsias incisionales por rasurado (shave) profundo que seccionan la base del tumor impiden medir el índice de Breslow real, alterando catastróficamente la estadificación y el plan de tratamiento.
4. **Derivación Temprana:** La identificación de un melanoma de grosor intermedio o grueso obliga a la derivación inmediata a cirugía oncológica para la planeación del mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela, en estrecha comunicación con oncología médica.
5. **Manejo de Toxicidades Cutáneas:** Los pacientes bajo terapias oncológicas modernas sufren toxicidades cutáneas específicas. El dermatólogo es vital para manejar las erupciones maculopapulares, el vitíligo inducido por anti-PD1 (que curiosamente es un biomarcador de buena respuesta al tratamiento) y las neoplasias queratinocíticas secundarias a inhibidores de BRAF.

Conclusiones y Perspectivas Futuras

El melanoma cutáneo es el ejemplo más claro del éxito de la medicina de precisión y la oncología traslacional. Hemos transitado de una enfermedad implacablemente letal a un padecimiento con un alto potencial de curabilidad, siempre y cuando se intercepte en fases tempranas.

El perfeccionamiento de la dermatoscopia óptica, junto con tecnologías emergentes como la microscopía confocal de reflectancia y la tomografía de coherencia óptica, prometen un diagnóstico in vivo a nivel celular, disminuyendo la tasa de biopsias innecesarias.

Mirando hacia el futuro, el campo de la terapéutica está al borde de un nuevo salto cuántico. Las **vacunas de ARNm personalizadas contra el melanoma** (como la combinación de ARNm-4157/V940 con pembrolizumab, basada en el perfil mutacional específico de cada paciente) están mostrando reducciones drásticas en el riesgo de recurrencia en ensayos clínicos de fase avanzada.

Simultáneamente, la modulación del microbioma intestinal, el análisis de biopsia líquida (ADN tumoral circulante) para la monitorización de la enfermedad mínima residual y la terapia celular adoptiva con linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) están expandiendo las fronteras de supervivencia. El dermatólogo, como guardián de la piel y primer diagnosticador, sigue siendo el actor más importante en esta cadena de supervivencia clínica.

Bibliografía

1. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of Melanoma. *Med Sci (Basel)*. 2021;9(4):63. DOI: 10.3390/medsci9040063
2. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):208-250. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.08.055
3. Lallas A, Apalla Z, Ioannides D, et al. Update on dermoscopy of melanoma. *Dermatol Clin*. 2018;36(4):379-388. DOI: 10.1016/j.det.2018.05.006
4. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(6):472-492. DOI: 10.3322/caac.21409
5. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, et al. Melanoma. *Lancet*. 2018;392(10151):971-984. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31559-9
6. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(2):127-137. DOI: 10.1200/JCO.21.02229
7. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2022;386(1):24-34. DOI: 10.1056/NEJMoa2109970

8. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626-636. DOI: 10.1056/NEJMoa1904059
9. Dummer R, Flaherty KT, Robert C, et al. COLUMBUS 5-Year Update: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Encorafenib Plus Binimetinib Versus Vemurafenib or Encorafenib in Patients With BRAF V600-Mutant Melanoma. *J Clin Oncol.* 2022;40(36):4178-4188. DOI: 10.1200/JCO.21.02659
10. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;399(10336):1718-1729. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00562-1
11. Patel SP, Othus M, Chen Y, et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2023;388(9):813-823. DOI: 10.1056/NEJMoa2211437
12. Khattak A, Weber JS, Meniawy T, et al. Distant metastasis-free survival results from the randomized, phase 2 mRNA-4157-P201/KEYNOTE-942 trial. *Nat Med.* 2024;30:111-120. [VERIFICAR DOI]
13. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1884-1901. DOI: 10.1093/annonc/mdz411
14. Marghoob AA, Usatine RP, Jaimes N. Dermoscopy for the Family Physician. *Am Fam Physician.* 2013;88(7):441-450. PMID: 24134084
15. Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA, McCarthy WH. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. *Arch Dermatol.* 1996;132(10):1178-1182. DOI: 10.1001/archderm.1996.03890340032007

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD Y LIMITACIÓN DE USO

La información contenida en esta obra tiene un propósito exclusivamente académico y de divulgación científica. No debe, en ningún caso, considerarse un sustituto de la asesoría profesional calificada en contextos de urgencia o emergencia clínica. Para el diagnóstico, tratamiento o manejo de condiciones médicas específicas, se recomienda la consulta directa con profesionales debidamente acreditados por la autoridad competente.

La responsabilidad del contenido de cada artículo recae exclusivamente en sus respectivos autores.

ISBN: **978-9907-801-57-6**

Velseris Manta, Ecuador

Julio 2026

Editado en Ecuador

Toda forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra queda sujeta a autorización previa y expresa de los titulares de los derechos, conforme a lo dispuesto en la normativa vigente.