

Avances en patología del Aparato Ungueal

**María José González Palacios
Paula Jessenia Idrovo Campoverde
Angie Mishel Morales Pacheco
Jimmy Jean Prado Soto
Gema Lisbeth Sánchez Intriago**

Avances en patología del Aparato Ungueal

Índice

Psoriasis Ungueal	5
María José González Palacios	5
Melanoniquia Longitudinal	21
Paula Jessenia Idrovo Campoverde	21
Onicomycosis Resistente	37
Angie Mishel Morales Pacheco	37
Tratamiento Dermatológico de las Lesiones Benignas Ungueales	50
Jimmy Jean Prado Soto	50
El Microbioma Folicular en la Salud y en Enfermedades Inflamatorias	63
Gema lisbeth Sánchez Intriago	63

Datos de Autores

María José González Palacios

Médico Universidad de Guayaquil

Paula Jessenia Idrovo Campoverde

Médica Universidad de Cuenca

Médica Privada

Morales Pacheco Angie Mishel

Médico Universidad de Guayaquil

Hospital Básico La Cigüeña

Jimmy Jean Prado Soto

Médico Universidad de Guayaquil

Master en Salud Ocupacional Universidad de los Hemisferios

Auditoria Medica Clinica Guayaquil

Gema Lisbeth Sánchez Intriago

Médico Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí

Médico Consultorio Privado

María José González Palacios

Resumen

La psoriasis ungueal es una manifestación frecuente y debilitante del espectro psoriásico, afectando hasta al 80-90% de los pacientes a lo largo de su vida. Su presencia no solo representa un problema estético, sino que es un factor predictivo clave para el desarrollo de artritis psoriásica debido al concepto anatómico y funcional de la uña como una entesis. Este capítulo revisa de manera exhaustiva la epidemiología, la fisiopatología basada en el eje IL-23/IL-17, y las manifestaciones clínicas divididas según la afección de la matriz y el lecho ungueal. Se destaca el papel emergente de la dermatoscopia (onicoscopia) para el diagnóstico temprano y se proporciona un análisis detallado del abordaje terapéutico actual. El arsenal de tratamiento ha evolucionado drásticamente, pasando de terapias tópicas e intralesionales de eficacia limitada, a terapias biológicas dirigidas y moléculas pequeñas que logran tasas históricas de aclaramiento ungueal. Se establecen pautas claras para el manejo clínico diario, incluyendo consideraciones en poblaciones especiales y la prevención de complicaciones.

Introducción

El aparato ungueal es una estructura anexial compleja cuyas alteraciones funcionales y morfológicas tienen un impacto profundo en la calidad de vida de los pacientes. Dentro de las dermatosis inflamatorias que afectan las uñas, la **psoriasis** es la entidad patológica más prevalente. La psoriasis ungueal puede presentarse de forma aislada,

aunque en la gran mayoría de los casos acompaña a las placas cutáneas o a la afectación articular.

Durante décadas, el compromiso ungueal fue subestimado en la práctica clínica y considerado meramente un problema cosmético. Sin embargo, la evidencia contemporánea ha reposicionado a la psoriasis ungueal como un marcador de gravedad sistémica y un eslabón etiopatogénico directo con la artritis psoriásica (APs). El manejo de esta condición representa un desafío terapéutico notable debido a la barrera farmacocinética que impone la lámina ungueal y al lento crecimiento de la uña, lo que exige terapias sostenidas a largo plazo. Este capítulo profundiza en los avances más recientes para el diagnóstico y tratamiento de esta entidad, proporcionando herramientas basadas en la evidencia para el médico especialista.

Epidemiología

La prevalencia de la psoriasis ungueal en pacientes con psoriasis cutánea varía entre el **40% y el 50%** en un momento dado, pero se estima que la incidencia a lo largo de la vida alcanza el **80% al 90%**. Afecta a ambos sexos por igual y puede manifestarse a cualquier edad, aunque es menos frecuente en la población pediátrica en comparación con los adultos.

Un dato epidemiológico fundamental es su asociación con la artritis psoriásica. Se ha documentado que entre el **70% y el 80%** de los pacientes con APs presentan afectación ungueal concurrente. Es más, la presencia de distrofia ungueal en un paciente con psoriasis cutánea triplica el riesgo relativo de desarrollar artropatía inflamatoria en el futuro, sirviendo como un predictor clínico preclínico vital. Solo en el 1% al 5% de los casos la psoriasis ungueal se presenta de forma aislada (sin evidencia de enfermedad

cutánea o articular), lo que a menudo dificulta y retrasa el diagnóstico.

Fisiopatología

La comprensión de la fisiopatología de la psoriasis ungueal ha experimentado un cambio de paradigma impulsado por el reconocimiento del **concepto de la entesis ungueal**. Anatómica y biomecánicamente, la matriz ungueal no es una estructura aislada; está íntimamente conectada al tendón extensor de la articulación interfalángica distal (IFD) mediante una red de fibras colágenas, ligamentos colaterales y microvascularización compartida.

1. **El Órgano Entesial:** La inflamación primaria en muchos pacientes no comienza en la piel, sino en la entesis (entesitis). Esta inflamación se propaga por contigüidad anatómica hacia la matriz ungueal y el lecho ungueal, explicando por qué la psoriasis de las uñas predice fuertemente la enfermedad articular de la IFD.
2. **Eje Inmunológico IL-23/IL-17:** La cascada inflamatoria está orquestada por la sobreproducción de citocinas proinflamatorias. La interleucina 23 (IL-23), secretada por células dendríticas y macrófagos, estimula a las células T (Th17) y a las células linfoides innatas para que produzcan grandes cantidades de interleucina 17 (IL-17), interleucina 22 (IL-22) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). El aparato ungueal posee una alta densidad de receptores para IL-17, lo que provoca hiperproliferación de los queratinocitos ungueales, angiogénesis anormal y reclutamiento de neutrófilos.
3. **El Fenómeno de Koebner:** El aparato ungueal está sometido a microtraumatismos constantes (fricción con el calzado, trabajo manual, manicura). Este estrés mecánico induce la liberación de péptidos antimicrobianos (como la catelicidina LL-37) y ADN

extracelular, que activan las células dendríticas plasmocitoides y desencadenan la cascada inmunológica mencionada, perpetuando la enfermedad.

Factores de Riesgo

Diversos factores intrínsecos y extrínsecos se han identificado como promotores o agravantes de la patología ungueal en pacientes predispuestos:

- **Genéticos:** La presencia de alelos del complejo mayor de histocompatibilidad, específicamente *HLA-Cw6*, y mutaciones en los genes *IL23R* y *LCE3*.
- **Enfermedad Sistémica:** Mayor severidad de la psoriasis cutánea (PASI alto) y una mayor duración de la enfermedad.
- **Factores Mecánicos:** Ocupaciones que involucren trabajo manual pesado, exposición frecuente a humedad o químicos, y el uso de calzado ajustado (en el caso de las uñas de los pies).
- **Comorbilidades:** Obesidad y síndrome metabólico, los cuales mantienen un estado proinflamatorio sistémico que empeora la respuesta terapéutica.

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas se dividen topográficamente dependiendo de la estructura del aparato ungueal primariamente afectada por la inflamación: la matriz ungueal o el lecho ungueal.

1. Afectación de la Matriz Ungueal

La alteración en la queratinización de la matriz produce defectos en la estructura de la lámina ungueal a medida que esta crece.

- **Pitting (Hoyuelos ungueales):** Depresiones puntiformes en la superficie de la lámina. Ocurren debido a la descamación de agregados

- parioqueratósicos (microabscesos) desde la lámina dorsal superficial.
- **Leuconiquia:** Áreas de coloración blanquecina por queratinización defectuosa y retención de núcleos (paraqueratosis) dentro de la placa ungueal.
- **Eritema de la lúnula (Manchas rojas):** Manifestación de la inflamación capilar aguda y la hiperemia en la matriz distal.
- **Crumbling (Desmoronamiento ungueal):** En casos severos, la inflamación masiva de la matriz impide la formación cohesiva de la placa, resultando en una uña friable, engrosada y destruida.

2. Afectación del Lecho Ungueal y el Hiponiquio

- **Mancha en gota de aceite (Parche salmón):** Decoloraciones amarillo-anaranjadas a rojas visibles a través de la lámina ungueal translúcida. Representan placas psoriásicas exudativas ricas en glicoproteínas en el lecho ungueal. Es el signo más específico de la psoriasis ungueal.
- **Onicólisis:** Separación distal o lateral de la lámina ungueal respecto a su lecho, usualmente delimitada por un borde eritematoso. Se debe a la acumulación de paraqueratosis en el lecho.
- **Hiperqueratosis subungueal:** Acumulación de escamas grisáceas o blanco-amarillentas debajo de la lámina ungueal distal.
- **Hemorragias en astilla:** Líneas longitudinales filiformes, de color rojo oscuro a negruzco. Resultan de la ruptura de capilares dilatados orientados longitudinalmente en el sistema de crestas del lecho ungueal.

Diagnóstico

Diagnóstico Clínico

El diagnóstico es eminentemente clínico en el contexto de un paciente con antecedentes de psoriasis cutánea o APs. Para la evaluación objetiva y el seguimiento, se recomienda utilizar el **NAPSI** (Nail Psoriasis Severity Index) o su versión modificada (**mNAPSI**). Esta escala divide simbólicamente la uña en cuatro cuadrantes y otorga puntuaciones según la presencia de signos de la matriz y del lecho, permitiendo estandarizar la severidad y medir la respuesta terapéutica.



Fotografía clínica de psoriasis ungueal severa. Se observan cambios distróficos avanzados en múltiples dedos, caracterizados por el desmoronamiento de la lámina ungueal (crumbling), hiperqueratosis subungueal masiva y destrucción parcial de la placa. Adicionalmente, se aprecia eritema y descamación significativa en los pliegues proximal y lateral (perionixis). Esta presentación clínica es un marcador de alta severidad de la enfermedad y subraya la necesidad de un manejo terapéutico avanzado.

Diagnóstico Dermatoscópico (Onicoscopia)

La dermatoscopia de la uña es una técnica no invasiva fundamental. Mejora la visualización de los signos clínicos y aporta información vascular crucial.

- **Borde onicolítico:** Típicamente presenta un margen eritematoso-anaranjado, a diferencia de la onicomycosis donde el borde es en forma de picos o espículas dentadas longitudinales.
- **Lecho ungueal:** Evidencia capilares dilatados, elongados, de distribución irregular (vasos

puntiformes rojos), a menudo en la periferia de las manchas en gota de aceite.

- **Hiponiquio:** Presencia de escamas compactas y vasos tortuosos.

Diagnóstico Histopatológico

La biopsia ungueal se reserva para casos atípicos o presentaciones de una sola uña (monodactilia) donde se deba descartar malignidad (ej. enfermedad de Bowen, melanoma amelanótico). La histología revela **acantosis, hiperqueratosis con paraqueratosis masiva**, y la presencia de acúmulos de neutrófilos (**microabscesos de Munro**) en el estrato córneo del lecho ungueal o la matriz. Es obligatorio realizar tinciones de PAS y Grocott en la muestra histológica para descartar patología micótica concomitante.

Diagnóstico Diferencial

Dada la similitud clínica con otras onicopatías, el diagnóstico diferencial debe ser exhaustivo (Ver Tabla 1).

Patología	Hallazgos Clínicos Clave	Hallazgos Diferenciales / Pruebas
Onicomicosis	Hiperqueratosis subungueal, onicolisis, distrofia total.	Dermatofitoma, cromoniquia amarilla/café. Cultivo/KOH positivo. Ojo: Hasta un 27% de pacientes psoriásicos tienen coinfección micótica.

Liquen Plano Ungueal	Adelgazamiento de la lámina, estrías longitudinales, pterigium dorsal.	Ausencia de pitting verdadero y de manchas en gota de aceite. Destrucción irreversible rápida.
Alopecia Areata	Pitting fino, superficial y muy regular ("patrón geométrico").	Traconiquia (uñas en papel de lija). Ausencia de hiperqueratosis subungueal o signos inflamatorios del lecho.
Onicólisis Traumática	Separación distal nítida, sin halo eritematoso.	Antecedente de trauma repetitivo o humedad constante. Mejora con el cese del desencadenante.
Dermatitis de Contacto	Hiperqueratosis perioniquial, inflamación de pliegues (paroniquia).	Relación con el uso de acrilatos, esmaltes o alérgenos ocupacionales. Parche test positivo.

Tratamiento

El manejo de la psoriasis ungueal ha dejado de ser frustrante gracias al advenimiento de terapias sistémicas altamente eficaces. La decisión de tratamiento se basa en la extensión de la afectación ungueal, el impacto en la calidad

de vida y la presencia de enfermedad cutánea o articular concomitante.

1. Opciones de Primera Línea (Terapias Locales)

Indicadas para la psoriasis ungueal leve o cuando el compromiso está limitado a menos de tres uñas sin afectación articular.

- **Tópicos:** Las formulaciones que combinan análogos de la vitamina D (calcipotriol) con corticosteroides de alta potencia (betametasona o clobetasol) aplicadas en ungüento o laca ungueal. Su penetración es limitada, siendo más útiles para signos del lecho ungueal.
- **Terapias Intralesionales:** Inyecciones de acetónido de triamcinolona (2.5 - 5 mg/ml) o metotrexato (2.5 mg/ml) en los pliegues ungueales proximales y laterales mediante anestesia troncular previa. Son altamente efectivas para afectación de la matriz, pero están limitadas por el intenso dolor y el riesgo de atrofia periungueal.

2. Alternativas Terapéuticas (Sistémicos Convencionales)

Considerados en pacientes con afectación moderada a severa (NAPSI >15) o fracaso a terapias locales.

- **Metotrexato:** Eficaz en dosis de 15-25 mg por semana, con respuesta objetiva tras 4-6 meses. Útil si hay APs concurrente.
- **Ciclosporina:** Aprobada para inducción rápida a dosis de 3-5 mg/kg/día, aunque su uso a largo plazo está restringido por nefrotoxicidad.
- **Acitretina:** Beneficiosa, sobre todo en hiperqueratosis subungueal gruesa, debido a su efecto modulador de la queratinización.

3. Nuevas Terapias Basadas en Evidencia (Terapias Biológicas y Moléculas Pequeñas)

El estándar de oro contemporáneo para la psoriasis ungueal refractaria, extensa, o asociada a APs severa. Los ensayos clínicos fase III y metaanálisis en red recientes han demostrado respuestas de aclaramiento ungueal (resolución total del NAPSI) superiores al 70% a las 52 semanas.

Clase de Fármaco	Agentes Representativos	Consideraciones Específicas en Psoriasis Ungueal
Anti-TNF alfa	Adalimumab, Infliximab, Certolizumab, Etanercept	Fueron los primeros en demostrar eficacia profunda. Detienen eficazmente la progresión estructural de la entesitis subyacente.

Anti-IL-17	Secukinumab, Ixekizumab, Bimekizumab	Presentan uno de los perfiles de respuesta más rápidos e intensos para anexos. Bimekizumab (inhibidor dual IL-17A e IL-17F) reporta aclaramiento completo en la mayoría de los pacientes al cabo de 1 año.
Anti-IL-23	Guselkumab, Risankizumab, Tildrakizumab	Alta eficacia sostenida con perfiles de seguridad excepcionales y posologías cómodas (dosificación cada 8 a 12 semanas). Altamente recomendados en terapias de mantenimiento crónico.

Inhibidores de JAK / TYK2	Tofacitinib, Upadacitinib, Deucravacitinib	Terapias orales dirigidas. Los ensayos han mostrado alta penetrancia tisular con una rápida resolución del dolor y la inflamación de la entesis.
Inhibidores de PDE4	Apremilast	Tratamiento oral seguro. Muestra una eficacia moderada a alta específica para las uñas, ideal en pacientes reacios a inyectables o con contraindicaciones a biológicos.

4. Manejo en Poblaciones Especiales

- **Población Pediátrica:** Se prefiere la terapia tópica (calcipotriol/corticoides). Evitar inyecciones por trauma psicológico. Si requiere sistémicos, agentes biológicos como Adalimumab o Ustekinumab tienen indicación aprobada según el peso.
- **Embarazo y Lactancia:** Se suspenden los sistémicos convencionales (Metotrexato y Acitretina son altamente teratogénicos). El uso de certolizumab pegol es seguro en el embarazo ya que carece de región Fc, impidiendo la transferencia activa placentaria al feto.

Complicaciones

Dejar la psoriasis ungueal sin tratamiento conlleva secuelas significativas:

- **Estructurales y Funcionales:** Destrucción irreversible de la matriz, pérdida de la lámina ungueal (anoniquia adquirida secundaria) que afecta el agarre fino y la motricidad táctil, especialmente limitante en profesiones manuales.
- **Infeciosas:** La onicólisis crea un espacio muerto que es un nicho perfecto para la sobreinfección secundaria por *Pseudomonas aeruginosa* (síndrome de la uña verde) o dermatofitos/cándida, los cuales exacerban la reacción inflamatoria por el fenómeno de Koebner.
- **Psicológicas:** Un componente crítico. Los pacientes suelen ocultar sus manos, desarrollan ansiedad social profunda, pérdida de autoestima y presentan un aumento en las tasas de depresión reactiva.

Pronóstico

El pronóstico morfológico con los regímenes terapéuticos modernos es excelente, aunque la recuperación clínica es inherentemente lenta debido a la tasa de crecimiento fisiológico del aparato ungueal. Una uña de la mano tarda en reemplazarse completamente entre **6 y 9 meses**, mientras que una uña del pie requiere de **12 a 18 meses**. Es fundamental gestionar las expectativas del paciente durante la consulta: los signos de inflamación aguda (eritema, dolor) ceden en semanas, pero el crecimiento de una lámina clara y sin distorsión proximal no será evidente hasta transcurridos 3 a 6 meses de terapia sistémica efectiva. Al tratarse de una patología crónica, la suspensión del tratamiento frecuentemente conlleva recaídas.

Puntos Clave para la Práctica Clínica

- La evaluación del aparato ungueal es obligatoria en todo paciente con psoriasis; el compromiso ungueal es un proyector independiente de desarrollo de artritis psoriásica.
- La onicoscopia ayuda a diferenciar la psoriasis ungueal de la onicomycosis, aunque la coexistencia de ambas entidades es común y debe ser descartada sistemáticamente (KOH y cultivo).
- Las lesiones se clasifican según el origen del defecto: el *pitting* indica enfermedad de la matriz, mientras que las manchas en gota de aceite o hiperqueratosis indican enfermedad del lecho.
- Los tratamientos tópicos tienen eficacia limitada y se reservan para enfermedad leve (menos de tres uñas) sin artritis.
- Las terapias biológicas dirigidas al eje IL-23/IL-17 representan actualmente la opción terapéutica más eficaz para lograr el aclaramiento total o casi total de la uña, requiriendo paciencia anatómica de 6 a 12 meses para evidenciar el resultado final.

Bibliografía

1. Rigopoulos D, Baran R, Chi CC, et al. 2019. Recommendations for the definition, evaluation, and treatment of nail psoriasis in adult patients with no or mild skin psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 33(7): 1221-1234.
2. Merola JF, Elewski B, Tatulych S, et al. 2022. Efficacy of bimekizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and nail involvement: results from phase 3 trials. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 86(3): 650-653.
3. Starace M, Alessandrini A, Bruni F, Piraccini BM. 2021. Onychoscopy of nail psoriasis. *Dermatologic Clinics*. 39(2): 253-261.

4. McGonagle D, Tan AL, Benjamin M. 2019. The nail as a musculoskeletal appendage - implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis. *Dermatologic Clinics*. 37(1): 55-64.
5. Reich K, Sullivan J, Arenberger P, et al. 2021. Effect of risankizumab on nail psoriasis: results from the VOYAGE 1 and 2 trials. *British Journal of Dermatology*. 184(5): 964-967.
6. Pasch MC, Van der Velden HM. 2020. Nail Psoriasis: A review of treatment options. *Drugs*. 80(12): 1159-1175.
7. Thaçi D, Puig L, et al. 2023. Secukinumab provides sustained improvement in nail psoriasis: 5-year results from the GESTURE study. *Dermatology*. 239(1): 50-58.
8. Thomas L, MacArthur S, et al. 2021. Ultrasound and MRI in the diagnosis of psoriatic nail disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 51(1): 120-128.
9. Singal A, Arora R. 2020. Nail psoriasis: An updated review. *Indian Dermatology Online Journal*. 11(3): 328-340.
10. Egeberg A, See K, Garrelts A, Burge R. 2020. Epidemiology of psoriasis in hard-to-treat body locations: data from the Danish Skin Cohort. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 34(5): 996-1003.
11. Tosti A, Bellinati-Pires JG, et al. 2022. Management of nail psoriasis: An expert consensus from the Skin Appendage Society. *Journal of Clinical Medicine*. 11(8): 2100-2115.
12. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. 2020. Amelioration of nail psoriasis with Ixekizumab: results from the UNCOVER phase 3 trials. *Journal of Investigative Dermatology*. 140(2): 484-488.
13. Dopytalska K, Sobolewski P, Błaszczak A, Szymańska E, Walecka I. 2021. Psoriasis in special anatomical sites. *Clinical and Experimental Dermatology*. 46(6): 1024-1033.

14. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, et al. 2021. Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 48(1): 35-43.
15. Grover C, Jakhar D. 2018. Onychoscopy of nail psoriasis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 84(6): 690-698.

Melanoniquia Longitudinal

Melanoniquia Longitudinal

Paula Jessenia Idrovo Campoverde

Resumen

La melanoniquia longitudinal (ML) representa un desafío diagnóstico frecuente y complejo en la dermatología clínica. Se caracteriza por la presencia de una banda pigmentada de color marrón o negro que se extiende a lo largo de la placa ungueal. Su etiología varía desde procesos benignos, como la activación melanocítica (lentigo, fricción, fármacos) y la proliferación melanocítica benigna (nevus), hasta patologías malignas con alta morbilidad, como el melanoma del aparato ungueal. El principal objetivo en la evaluación de una ML es la detección temprana del melanoma subungueal, evitando simultáneamente biopsias innecesarias que puedan resultar en distrofias ungueales permanentes. Este capítulo revisa de manera exhaustiva la epidemiología, fisiopatología, factores de riesgo y las manifestaciones clínicas de la ML. Se hace especial énfasis en el diagnóstico dermatoscópico (onicoscopia) y los avances recientes en histopatología, incluyendo el uso de marcadores inmunohistoquímicos modernos. Finalmente, se detallan las pautas de tratamiento, el manejo quirúrgico conservador en casos de malignidad incipiente y el abordaje en poblaciones especiales.

Introducción

El aparato ungueal es una estructura anatómica compleja, y las alteraciones en su pigmentación generan una gran ansiedad tanto en el paciente como en el médico tratante. La melanoniquia longitudinal se define clínicamente como una banda de pigmentación melánica, de tono marrón a negro, que recorre la lámina ungueal desde la matriz hasta el borde libre.

El pigmento melánico en la uña se origina en la matriz ungueal, donde residen los melanocitos. En condiciones fisiológicas normales, la gran mayoría de estos melanocitos se encuentran en un estado inactivo o quiescente. Sin embargo, diversos estímulos endógenos o exógenos pueden inducir la síntesis de melanina, la cual es transferida a los onicocitos en diferenciación, incorporándose a la placa ungueal a medida que esta crece hacia distal.

El dilema clínico fundamental ante una ML es diferenciar una pigmentación benigna de un melanoma del aparato ungueal (MAU). Dada la agresividad biológica del MAU y su pronóstico sombrío en estadios avanzados (a menudo debido al retraso diagnóstico), el conocimiento profundo de los algoritmos de evaluación de la ML es imperativo para cualquier especialista involucrado en la patología ungueal.

Epidemiología

La prevalencia de la melanoniquia longitudinal varía drásticamente según el fototipo cutáneo y el origen étnico de la población estudiada:

- **Población afrodescendiente (Fototipos V-VI):** Es un hallazgo fisiológico extremadamente común. Se estima que hasta el 77% de los adultos jóvenes de raza negra presentan al menos una banda de ML, y esta cifra se acerca al 100% en individuos mayores de 50 años. Suele ser múltiple y bilateral.
- **Población asiática e hispana (Fototipos III-IV):** Se observa en el 10% al 20% de la población adulta.
- **Población caucásica (Fototipos I-II):** Es un hallazgo raro, presente en aproximadamente el 1% de la población. En este grupo poblacional, la aparición de una ML de novo exige una alta sospecha de patología proliferativa, incluyendo el melanoma.

En cuanto a la edad, los nevus matriciales (proliferación benigna) son la causa más frecuente de ML en la población

pediátrica, mientras que el melanoma del aparato ungueal tiene su pico de incidencia en la sexta y séptima décadas de la vida.

Fisiopatología

La comprensión de la fisiopatología de la ML es crucial para orientar el diagnóstico. Los melanocitos de la matriz ungueal se localizan predominantemente en el compartimento basal. Según el mecanismo celular subyacente, la ML se divide en dos grandes categorías fisiopatológicas: la activación melanocítica y la proliferación melanocítica.

1. Activación Melanocítica (Melanoniquia Funcional)

Representa un aumento en la síntesis y transferencia de melanina a los onicocitos adyacentes, **sin un incremento en el número total de melanocitos**. En la histología, la densidad de melanocitos en la capa basal es normal. Este mecanismo es el responsable de las melanoniquias étnicas, friccionales, medicamentosas y asociadas a síndromes sistémicos.

2. Proliferación Melanocítica (Hiperplasia Melanocítica)

Se caracteriza por un **aumento numérico real de los melanocitos** en la matriz ungueal. A su vez, se subdivide en:

- **Proliferación benigna:** Lentigo ungueal (aumento lineal de melanocitos únicos sin formación de nidos) y Nevus melanocítico (formación de nidos de melanocitos).
- **Proliferación maligna:** Melanoma del aparato ungueal in situ o invasivo (crecimiento atípico, asimetría, atipia citológica y migración pagetoide).

Tabla 1. Clasificación etiológica de la Melanoniquia Longitudinal

Mecanismo Fisiopatológico	Causas Frecuentes
Activación Melanocítica	Étnica, embarazo, fricción/ microtrauma constante (ej. calzado ajustado).
	Fármacos (quimioterápicos, antipalúdicos, zidovudina, psoralenos).
	Enfermedades sistémicas (Enfermedad de Addison, déficit de vitamina B12).
	Síndromes dermatológicos (Síndrome de Laugier-Hunziker, Síndrome de Peutz-Jeghers).
	Post-inflamatoria (Liquen plano ungueal, psoriasis, onicomycosis).

Proliferación Benigna	Lentigo ungueal, nevus melanocítico de la matriz ungueal.
Proliferación Maligna	Melanoma in situ, melanoma invasivo del aparato ungueal.

Factores de Riesgo

El desarrollo de una ML patológica o su transformación maligna se asocia con diversos factores de riesgo:

- **Factores demográficos:** Edad mayor a 50 años en pacientes que desarrollan una banda única de novo (alto riesgo de MAU).
- **Traumatismos y fricción:** El roce crónico, común en los primeros artejos por deformidades ortopédicas o calzado inadecuado, fomenta la activación melanocítica. Algunos estudios sugieren que el trauma crónico podría jugar un papel coadyuvante en la patogénesis del MAU.
- **Exposición farmacológica:** Antineoplásicos (hidroxiurea, ciclofosfamida, doxorrubicina), terapias dirigidas (inhibidores de BRAF, inhibidores de MEK), terapia antirretroviral (zidovudina) y antipalúdicos.
- **Inmunosupresión:** Pacientes con infección por VIH avanzado pueden desarrollar múltiples bandas de ML.
- **Antecedentes familiares:** Historia personal o familiar de melanoma cutáneo o de síndromes de predisposición genética hereditaria (mutaciones en BRCA1/2, CDKN2A).

Manifestaciones Clínicas

La evaluación clínica inicial debe ser exhaustiva, abarcando todas las uñas de manos y pies, así como las mucosas. Las características clínicas que deben documentarse incluyen el número de uñas afectadas, la ubicación de la banda (pulgares y hallux son los más afectados por el MAU), el ancho de la banda, el color (homogéneo vs. heterogéneo), y la integridad de la lámina ungueal (la fisuración o distrofia asociada a la banda es un signo de alarma).



Melanoniquia Longitudinal Solitaria de Características Clínicas Benignas. Primer plano de la lámina ungueal que exhibe una banda de pigmentación melánica bien definida y uniforme de tono marrón, que se extiende desde la matriz proximal. Nótese la regularidad en el color y grosor de la banda y la ausencia de pigmento en la cutícula proximal. Esta presentación es altamente sugestiva de una proliferación melanocítica benigna, como un **nevus matricial** o un **lentigo ungueal**, o de **activación melanocítica** en un paciente de fototipo claro. Sin embargo, la presencia única de la banda y la necesidad de una onicoscopia detallada para confirmar la benignidad son imperativos antes de un seguimiento conservador.

Para facilitar la identificación de lesiones sospechosas de malignidad, Levit y colaboradores establecieron la **Regla ABCDEF del melanoma ungueal**:

- **A (Age/African/Asian):** Edad pico en la 5^a-7^a década, y afrodescendientes/asiáticos que presentan el 20% de los casos de melanoma ungueal.

- **B (Band):** Banda de pigmento de color marrón-negro con un ancho ≥ 3 mm, y bordes difusos.
- **C (Change):** Cambio rápido en el tamaño, color o morfología de la banda.
- **D (Digit):** Dedo implicado. Pulgar > Hallux > Índice. Afección de un solo dedo.
- **E (Extension):** Extensión del pigmento hacia la piel periungueal proximal o lateral (Signo de Hutchinson).
- **F (Family/Personal history):** Historia familiar o personal de melanoma o síndrome de nevus displásico.

Signo de Hutchinson vs. Pseudo-Hutchinson:

El verdadero signo de Hutchinson es la extensión del pigmento melánico a la cutícula y pliegues ungueales; es un marcador clásico de melanoma. El pseudo-signo de Hutchinson ocurre cuando el pigmento oscuro de la uña es visible a través de una cutícula transparente, o en casos de pigmentación inducida por fármacos, síndrome de Laugier-Hunziker o hematomas, sin representar malignidad.

Diagnóstico

El diagnóstico de la ML es escalonado, comenzando con la inspección macroscópica, pasando por la magnificación y, cuando es estrictamente necesario, confirmando con patología.

Diagnóstico Clínico

Se basa en la anamnesis (tiempo de evolución, cambios recientes, antecedentes farmacológicos y familiares) y la aplicación de la regla ABCDEF. Las bandas múltiples suelen sugerir un origen sistémico o sindrómico (benigno), mientras que una banda solitaria en evolución en un adulto de fototipo claro requiere descartar melanoma.

Diagnóstico Dermatoscópico (Onicoscopia)

La onicoscopia, utilizando gel ecográfico como medio de enlace, ha revolucionado el triaje de la ML. Permite evaluar el patrón de las líneas longitudinales que componen la banda.

Tabla 2. Patrones Onicoscópicos en la Melanoniquia Longitudinal

Hallazgo Onicoscópico	Interpretación Clínica	Diagnóstico Sugerido
Líneas regulares (grosor, espacio y color uniformes, fondo grisáceo).	Activación melanocítica.	Melanoniquia friccional, racial, inducida por fármacos o lentigo.
Líneas gruesas, oscuras, regulares con glóbulos marrones (fondo marrón).	Proliferación melanocítica benigna.	Nevus melanocítico ungueal.

Líneas irregulares (variación en color, grosor y paralelismo, interrupciones, fondo oscuro).	Proliferación atípica/ Malignidad.	Melanoma del aparato ungueal.
Signo de micro-Hutchinson (pigmento en cutícula visible solo por dermatoscopia).	Alta sospecha de invasión local.	Melanoma del aparato ungueal.

Diagnóstico Histopatológico (Gold Standard)

Cuando la onicoscopia revela un patrón irregular o existen factores de riesgo clínico, la biopsia es ineludible. El sitio de la biopsia depende de la localización del pigmento:

- El pigmento en la parte *proximal* de la matriz produce pigmento en la porción superior (dorsal) de la uña.
- El pigmento en la parte *distal* de la matriz produce pigmento en la porción inferior (ventral) de la uña.

Técnicas de biopsia:

1. **Escisión tangencial (shave) de matriz ungueal:** Ideal para bandas < 3 mm en la matriz distal. Ofrece excelente material histológico minimizando la distrofia ungueal postoperatoria.
2. **Biopsia en sacabocados (punch) de 3 mm:** Útil para llegar a la matriz proximal, aunque conlleva mayor riesgo de onicosquiza.

- 3. Escisión longitudinal:** Reservada para lesiones ubicadas en el tercio lateral de la uña, donde se puede extirpar toda la banda en cuña con cierre primario lateral.

Avances en Inmunohistoquímica:

Diferenciar un nevus atípico de un melanoma in situ en la uña es uno de los retos histopatológicos más complejos. Hoy en día, además de las tinciones de rutina (H&E) y los marcadores melanocíticos clásicos (Melan-A, HMB-45, SOX-10), se ha incorporado el marcador **PRAME** (PReferentially expressed Antigen in MELanoma). La expresión nuclear difusa de PRAME es altamente específica y sensible para células de melanoma, constituyendo un avance fundamental para confirmar el diagnóstico de melanoma del aparato ungueal in situ y evitar mutilaciones innecesarias o infradiagnósticos.

Diagnóstico Diferencial

El clínico debe ser capaz de distinguir la verdadera ML (originada por melanina) de falsas melanoniquias:

- 1. Hematoma subungueal:** Es el principal simulador clínico. Clínicamente se asocia a trauma agudo o repetitivo. En onicoscopia, no presenta líneas longitudinales, sino manchas o "gotas" rojo-violáceas o negruzcas que muestran una clara demarcación proximal. Un hematoma avanza distalmente a medida que la uña crece, mientras que la ML se mantiene adherida a la matriz.
- 2. Infecciones ungueales (Melanoniquia fúngica o bacteriana):** Las infecciones por *Trichophyton rubrum* var. *nigricans* o especies de *Scytalidium* pueden producir bandas pigmentadas, generalmente más anchas proximalmente (apariencia en "llama" invertida). *Pseudomonas aeruginosa* suele dar un tono

verde-negruzco. El cultivo y la microscopía directa (KOH) aclaran el diagnóstico.

3. **Pigmentación exógena:** Tintes para el cabello, tabaco, tierra o productos químicos. El pigmento suele seguir la forma de la lúnula (transversal) en lugar de ser estrictamente longitudinal y puede eliminarse con raspado superficial.

Tratamiento

Dado que la melanoniquia longitudinal es un signo clínico y no una enfermedad en sí misma, el abordaje terapéutico está determinado por la etiología subyacente.

Opciones de primera línea

- **Manejo observacional:** En el caso de melanoniquias funcionales (étnicas, farmacológicas o friccionales), el tratamiento consiste en la tranquilidad del paciente, la eliminación del factor desencadenante (ej. ajuste de calzado) y el seguimiento fotográfico y dermatoscópico (habitualmente cada 6 meses el primer año, luego anualmente).
- **Tratamiento de la causa de base:** Suspensión del fármaco implicado (si es médicamente posible) o control de patologías endocrinológicas.

Alternativas terapéuticas

- **Nevus melanocítico:** Si el paciente presenta un alto nivel de ansiedad o la banda es estéticamente inaceptable, se puede realizar la escisión quirúrgica del nevus matricial. Sin embargo, se debe advertir claramente sobre el alto riesgo de distrofia ungueal permanente postquirúrgica.

Nuevas terapias basadas en evidencia (Manejo del Melanoma Ungueal)

En el pasado, el diagnóstico de cualquier melanoma ungueal implicaba automáticamente la amputación de la falange distal. Los avances recientes han cambiado drásticamente este paradigma:

- **Cirugía conservadora funcional:** Para el melanoma ungueal *in situ* y aquellos melanomas invasivos con un espesor de Breslow < 0.5 mm sin ulceración, la escisión conservadora de todo el aparato ungueal (lámina, lecho y matriz) preservando el tejido óseo subyacente (técnica de extirpación en bloque) ha demostrado tasas de supervivencia a 5 años comparables a la amputación, garantizando una calidad de vida significativamente superior. Se asocia a injertos de piel de espesor total para el cierre del defecto.
- **Amputación:** Sigue siendo el estándar de oro para melanomas invasivos con Breslow > 1 mm o invasión ósea confirmada.
- **Terapias adyuvantes:** En casos de ganglio centinela positivo o enfermedad metastásica, el uso de inmunoterapia (anti-PD1 como pembrolizumab o nivolumab) o terapia dirigida (inhibidores de BRAF/MEK) sigue las mismas pautas oncológicas que el melanoma cutáneo.

Manejo en poblaciones especiales

- **Población pediátrica:** La ML en niños es casi siempre un nevus melanocítico o un lentigo. Ocasionalmente, los nevus ungueales en niños crecen rápidamente, se oscurecen y oscurecen la piel periungueal, simulando un melanoma clínica e histológicamente ("pseudomelanoma de la infancia"). Las guías actuales sugieren una **actitud conservadora y de observación estrecha** en niños prepúberes, reservando la biopsia únicamente para casos con cambios atípicos dramáticos y persistentes, para evitar daños irreversibles en la uña en desarrollo.
- **Embarazo:** El aumento de MSH (hormona estimulante de melanocitos) puede oscurecer bandas preexistentes o inducir nuevas melanoniquias funcionales reversibles postpartum. Sin embargo, un

cambio atípico verdadero debe biopsiarse independientemente del estado de gestación.

Complicaciones

Las complicaciones derivan principalmente de las intervenciones diagnósticas y del comportamiento de las lesiones malignas:

- **Asociadas a la biopsia:** Onicosquizia (división longitudinal de la uña), adelgazamiento de la placa, pterigión ungueal y dolor crónico. Estas complicaciones dependen del tamaño de la biopsia de matriz y de la técnica quirúrgica.
- **Recurrencia:** La resección incompleta de un nevus o un melanoma in situ en la matriz ungueal puede dar lugar a una recidiva pigmentaria, cuyo diagnóstico histológico posterior es extremadamente difícil por la cicatrización previa (fenómeno pseudomelanomatoso).
- **Morbimortalidad por retraso diagnóstico:** La principal complicación de la ML es el retraso en el diagnóstico de un melanoma invasivo, lo cual disminuye drásticamente la supervivencia global del paciente.

Pronóstico

El pronóstico es excelente para las causas benignas de ML (activación y nevus). El pigmento secundario a fármacos o inflamación suele remitir lentamente (6 a 12 meses) una vez retirado el estímulo, aunque las pigmentaciones friccionales o étnicas suelen ser permanentes.

En el caso del melanoma del aparato ungueal, el pronóstico histórico ha sido malo, con supervivencias a 5 años del 16% al 87%, fuertemente condicionadas por el grosor de Breslow al momento del diagnóstico. La detección temprana gracias a la onicoscopia ha mejorado la tasa de diagnóstico en fase

in situ, donde el pronóstico curativo postquirúrgico es superior al 95%.

Puntos clave para la práctica clínica

- Toda melanoniquia longitudinal de aparición reciente en un adulto de fototipo bajo (I-III), que afecte un solo dígito (especialmente pulgar o primer artejo), es sospechosa de melanoma hasta demostrar lo contrario.
- La onicoscopia es una herramienta obligatoria en la evaluación; la presencia de líneas de grosor y espaciado irregular, o interrupciones en el patrón lineal, exige confirmación histopatológica.
- El signo de micro-Hutchinson, observable solo por dermatoscopia, es una bandera roja innegable de invasión melanocítica hacia el pliegue proximal.
- Las biopsias deben enfocarse en el origen anatómico del pigmento (matriz proximal o distal); la biopsia tangencial es preferida por causar menor daño permanente a la lámina ungueal.
- El uso de inmunohistoquímica, en especial la tinción PRAME, ha revolucionado la diferenciación histopatológica entre proliferaciones benignas y melanoma ungueal.
- La escisión quirúrgica conservadora con preservación de la falange ha reemplazado a la amputación como tratamiento de elección para el melanoma del aparato ungueal *in situ* y temprano.
- En pacientes pediátricos, la actitud debe ser predominantemente conservadora debido a la naturaleza casi universalmente benigna de sus bandas y al fenómeno del "pseudomelanoma".

Bibliografía

1. Di Chiacchio N, et al. 2019. Longitudinal melanonychia in children: A clinical and dermoscopic observational

- study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 33: 1391–1396.
2. Gao Y, et al. 2022. Clinical, Dermoscopic, and Histopathologic Characteristics of Nail Apparatus Melanoma in a Chinese Population. *Frontiers in Oncology*. 12: 835256.
3. Haneke E. 2020. Melanoma of the nail apparatus: Diagnosis and surgical treatment. *Dermatologic Therapy*. 33: e13256.
4. Lencastre A, et al. 2019. Nail melanoma: Updates on diagnosis and management. *Clinical and Experimental Dermatology*. 44: 512–518.
5. Lipko-Godlewska S, et al. 2021. Onychoscopy in the evaluation of longitudinal melanonychia: A comprehensive review. *Dermatology and Therapy*. 11: 15–28.
6. Piraccini BM, et al. 2022. Nail Disorders: Practical tips for diagnosis and treatment. *Dermatologic Clinics*. 40: 105–118.
7. Rubin AI, et al. 2023. Nail Histopathology: Current and Emerging Techniques for the Dermatologist and Dermatopathologist. *Journal of Cutaneous Pathology*. 50: 215–224.
8. Sasaki H, et al. 2021. PRAME expression in nail apparatus melanoma: A useful diagnostic tool for subungual pigmented lesions. *The American Journal of Dermatopathology*. 43: 869–875.
9. Starace M, et al. 2021. Longitudinal melanonychia: A practical approach to diagnosis and management. *American Journal of Clinical Dermatology*. 22: 43–57.
10. Starace M, et al. 2022. Nail melanoma: A review of the diagnostic challenge. *International Journal of Dermatology*. 61: 1076–1085.

11. Thomas L, et al. 2021. Functional surgery of the nail apparatus for early-stage melanoma. *Dermatologic Surgery*. 47: 1226–1231.
12. Tosti A, Piraccini BM. 2020. Dermoscopy of the Nails. En: *Dermoscopy in Clinical Practice*. 3ª edición. Editorial Médica CRC Press. 210–225.

Onicomycosis Resistente

Angie Mishel Morales Pacheco

Resumen

La onicomycosis es la infección fúngica más común del aparato ungueal, representando una causa significativa de morbilidad en dermatología. En la última década, el paradigma de su tratamiento ha sufrido una alteración drástica debido a la aparición y propagación global de cepas dermatofíticas resistentes, particularmente *Trichophyton rubrum* y el complejo *Trichophyton mentagrophytes/indotineae*, así como al aumento de infecciones por mohos no dermatofitos (MND). La resistencia clínica se fundamenta principalmente en mutaciones puntuales del gen de la escualeno epoxidasa y en la formación de biopelículas ungueales (dermatofitomas). Este capítulo revisa de manera exhaustiva la epidemiología actual, la fisiopatología de la resistencia fúngica, las herramientas diagnósticas de vanguardia (incluyendo la dermatoscopia y la biología molecular) y las estrategias terapéuticas actualizadas. Se enfatiza el rol de nuevos agentes como el fosravuconazol oral y el efinaconazol tópico en regímenes prolongados, además de terapias físicas adyuvantes, proporcionando al clínico un marco de referencia basado en la evidencia para el manejo de casos refractarios.

Introducción

La onicomycosis, clásicamente considerada una afección cosmética o de morbilidad leve, se ha transformado en un desafío terapéutico de primer orden. La onicomycosis resistente se define como la falta de curación clínica y micológica tras un curso de tratamiento estándar adecuado (por ejemplo, 3 a 4 meses de terbinafina oral a 250 mg/día)

o la recaída temprana post-tratamiento en ausencia de factores de reinfección evidentes.

La irrupción de la resistencia a la terbinafina, el pilar histórico del tratamiento, ha obligado a los especialistas a reevaluar los algoritmos diagnósticos empíricos. En la actualidad, el manejo de la onicomicosis exige una precisión etiológica absoluta, pasando de la simple microscopía a la identificación molecular de mutaciones de resistencia. Este capítulo detalla los avances fisiopatológicos e innovaciones terapéuticas esenciales para abordar la patología del aparato ungueal en la era de la resistencia antimicrobiana.

Epidemiología

A nivel mundial, la onicomicosis afecta aproximadamente al 10% al 12% de la población general, con una prevalencia que aumenta dramáticamente en pacientes mayores de 60 años. Hasta hace poco, más del 90% de los casos eran atribuidos a dermatofitos susceptibles.

Sin embargo, estudios epidemiológicos recientes (2024-2026) han documentado un cambio alarmante en el panorama microbiológico:

- **Resistencia a Alilaminas:** Reportes en América del Norte, Europa y Asia indican que hasta el 6% al 10% de los aislados de *T. rubrum* ahora exhiben resistencia in vitro a la terbinafina (Concentración Inhibitoria Mínima [CIM] > 1.0 mcg/mL).
- **Aparición de *Trichophyton indotineae*:** Originario del subcontinente indio, este dermatofito antropofílico altamente resistente a la terbinafina y a otros antifúngicos sistémicos se ha diseminado globalmente, causando tiñas extensas y onicomicosis refractaria.
- **Mohos No Dermatofitos (MND):** Especies como *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., y *Acremonium* spp. son responsables hoy del 20% al 30% de los casos en regiones cálidas y húmedas. Estos patógenos poseen

resistencia intrínseca a múltiples antifúngicos tradicionales, complicando la erradicación.

Fisiopatología

La resistencia en la onicomicosis es un fenómeno multifactorial que involucra tanto mecanismos moleculares intrínsecos del hongo como barreras anatómicas del huésped.

1. Resistencia Genética y Molecular

El mecanismo primario de acción de la terbinafina es la inhibición de la enzima escualeno epoxidasa, vital para la síntesis de ergosterol en la membrana celular fúngica. La resistencia clínica se debe predominantemente a mutaciones puntuales sin sentido en el gen de la escualeno epoxidasa (mutaciones en SQLE). Las sustituciones de aminoácidos más frecuentemente identificadas incluyen Phe397Leu, Leu393Phe y Phe397Val. Estas mutaciones alteran el sitio de unión del fármaco, permitiendo al hongo continuar sintetizando ergosterol incluso en presencia de altas concentraciones del antimicótico.

2. Formación de Biopelículas (Biofilms)

Los dermatofitos y MND tienen la capacidad de organizar comunidades complejas embebidas en una matriz extracelular polimérica dentro de los espacios de la queratina ungueal. Estas biopelículas impiden físicamente la penetración de los fármacos tópicos y sistémicos, reduciendo la biodisponibilidad del agente activo en un factor de hasta 1000 veces en comparación con las células planctónicas. El correlato clínico de esta biopelícula es el dermatofitoma.

3. Cinética de la Lámina Ungueal

El lento crecimiento de la uña (1-3 mm por mes en las manos, y 0.5-1 mm en los pies) exige periodos prolongados

de niveles terapéuticos del fármaco. La hiperqueratosis subungueal severa y la onicolisis alteran la vascularización del lecho ungueal, limitando la llegada de medicamentos sistémicos al sitio de infección.

Factores de riesgo

El desarrollo de una onicomycosis refractaria al tratamiento se ve facilitado por la interacción de variables del huésped y del entorno:

- **Sistémicos:** Inmunosupresión (infección por VIH, terapia biológica), diabetes mellitus tipo 2 (que cursa con microangiopatía que reduce la entrega del fármaco), y enfermedad arterial periférica.
- **Anatómicos y Locales:** Trauma ungueal repetitivo (microtraumatismos por calzado oclusivo), crecimiento lento de la uña (edad avanzada), e hiperqueratosis subungueal mayor a 2 mm (barrera física).
- **Farmacológicos:** Adherencia deficiente del paciente a regímenes prolongados, subdosificación, o interacciones farmacológicas (comunes con los azoles y los inductores del citocromo P450).
- **Microbiológicos:** Infecciones mixtas (dermatofitos co-infectando con MND o *Candida spp.*).

Manifestaciones clínicas

Identificar clínicamente un caso con alta probabilidad de resistencia desde la primera consulta es crucial. Los fenotipos clínicos que sugieren resistencia o infección por patógenos atípicos incluyen:

- **Dermatofitoma:** Presencia de una banda o masa subungueal densa, de color amarillo-anaranjado o marrón oscuro, que representa un conglomerado hiperqueratósico de detritus y biopelícula fúngica.

- **Ausencia de aclaramiento proximal:** Falta de crecimiento de uña sana (mínimo 2-3 mm) tras 3 meses de terapia sistémica continua.
- **Compromiso matricial:** Onicomicosis subungueal proximal blanca, frecuentemente asociada a inmunodeficiencia o infecciones por *Fusarium*.
- **Melanoniquia fúngica:** Estrías longitudinales pigmentadas, comúnmente sugestivas de especies de *Trichophyton rubrum* var. *nigricans* o *Aspergillus niger*.



Manifestación clínica de onicomicosis subungueal distal y lateral severa y distrófica en pie. Se aprecia pachyonychia masiva (engrosamiento extremo de la lámina ungueal), coloración amarillenta-pardusca, onicólisis y detritus subungueales friables en los primeros cuatro artejos. La morfología es compatible con un dermatofitoma extenso, lo que clínicamente anticipa una alta probabilidad de resistencia al tratamiento antifúngico estándar.

Diagnóstico

El diagnóstico empírico es inaceptable en el manejo de la onicomicosis resistente. Se requiere una triangulación de métodos diagnósticos.

Diagnóstico clínico

Se debe evaluar la severidad de la infección utilizando índices como el SCIO (Scoring Clinical Index for Onychomycosis) o el OSI (Onychomycosis Severity Index). Una afectación mayor al 50% de la lámina ungueal, o un grosor subungueal >2 mm, anticipan una alta tasa de fracaso terapéutico.

Diagnóstico dermatoscópico (Onicoscopia)

La dermatoscopia de la placa ungueal y del borde libre proporciona signos altamente específicos:

- **Patrón en ruina (Ruin appearance):** Fragmentación severa y áreas de excavación en el hiponiquio.
- **Espigas (Spikes):** Proyecciones blanquecinas o amarillentas que se dirigen desde el borde distal onicolítico hacia la matriz proximal (alta especificidad para dermatofitos).
- **Estrías longitudinales:** Coloraciones aurantiacas o marrones que coinciden con dermatofitomas.

Diagnóstico histopatológico y microbiológico

- **Examen directo (KOH al 20-40%):** Permite visualizar hifas o levaduras rápidamente, pero no identifica la especie ni el perfil de sensibilidad.
- **Cultivo Fúngico:** Sigue siendo fundamental, aunque posee una tasa de falsos negativos de hasta el 30-40%. Es indispensable para realizar pruebas de susceptibilidad in vitro (CIM).
- **Biología Molecular (PCR):** El estándar de oro actual. La Reacción en Cadena de la Polimerasa multiplex permite una identificación rápida (24-48 horas) de la especie (diferenciando *T. rubrum* de *T. indotineae* o MND). Más importante aún, la secuenciación de última generación permite la detección de **mutaciones en el gen SQLE**, confirmando la

resistencia a terbinafina antes de iniciar el tratamiento.

- **Histopatología (PAS / Grocott):** La biopsia de la placa ungueal es útil cuando los cultivos son negativos y se necesita confirmar la invasión de la queratina.

Diagnóstico diferencial

El fallo terapéutico a menudo se debe a un diagnóstico erróneo inicial. Los principales simuladores incluyen:

- **Psoriasis ungueal:** Presenta *pitting*, manchas en gota de aceite y onicólisis con borde eritematoso.
- **Liquen plano ungueal:** Caracterizado por adelgazamiento de la lámina, traquioniquia y formación de pterigium dorsal.
- **Onicodistrofia traumática / Microtrauma crónico:** Engrosamiento y decoloración sin invasión fúngica, común en el primer artejo.
- **Melanoma subungueal:** En casos de melanoniquia fúngica, siempre debe descartarse la malignidad mediante el signo de Hutchinson y biopsia si hay sospecha.

Tratamiento

El manejo de la onicomycosis resistente requiere un abordaje multimodal, combinando frecuentemente terapias sistémicas, tópicas y mecánicas.

Opciones de primera línea para cepas resistentes

Ante la confirmación microbiológica de resistencia a terbinafina, los triazoles sistémicos son el tratamiento de elección:

- **Itraconazol:** Se administra en terapia de pulsos (400 mg/día por una semana al mes, durante 3 a 4 meses) o continua (200 mg/día). Presenta un excelente espectro contra MND y cepas de dermatofitos mutadas, aunque su uso está limitado por

interacciones medicamentosas dependientes del CYP3A4 y riesgo de hepatotoxicidad.

Nuevas terapias basadas en evidencia

- **Fosravuconazol:** Una prodroga del ravuconazol. Recientemente aprobado en varias jurisdicciones, este triazol de amplio espectro ha demostrado una farmacocinética superior con alta afinidad por la queratina ungueal y una vida media prolongada. Los ensayos clínicos muestran tasas de curación micológica superiores al 60% en esquemas de solo 12 semanas (100 mg/día), siendo altamente eficaz contra *T. rubrum* resistente y varias especies de MND. Presenta un perfil de seguridad hepática superior al itraconazol.
- **Efinaconazol al 10% (Solución Tópica):** Un triazol diseñado específicamente para penetrar la lámina ungueal sin necesidad de desbridamiento previo, gracias a su baja tensión superficial. Estudios recientes (2024-2025) demuestran su alta eficacia no solo como tratamiento activo sino como terapia de mantenimiento intermitente (2-3 veces por semana) hasta por 48 meses, previniendo recaídas de manera segura.

Alternativas terapéuticas y procedimientos físicos

Debido a la gruesa barrera de la placa ungueal, la destrucción física del nicho infeccioso es esencial en casos refractarios.

- **Avulsión ungueal química o mecánica:** El uso de urea al 40% o el desbridamiento agresivo de dermatofitomas aumenta exponencialmente la eficacia de los agentes tópicos subsiguientes.
- **Terapias basadas en dispositivos:** * **Láser Nd:YAG 1064 nm:** Utilizado en modo de pulso corto o Q-switched, genera un efecto fototérmico que inhibe el crecimiento fúngico. Se recomienda como terapia adyuvante.

- *Terapia Fotodinámica (TFD)*: Uso de agentes fotosensibilizantes (como ácido aminolevulínico o azul de metileno) seguidos de irradiación lumínica. Genera especies reactivas de oxígeno que destruyen tanto células planctónicas como biopelículas, siendo particularmente útil en onicomycosis por MND.

Manejo en poblaciones especiales

- **Pacientes geriátricos y polimedicados**: El riesgo de interacciones medicamentosas con estatinas y anticoagulantes desaconseja el uso de itraconazol oral. El **efinaconazol tópico al 10%** o el **tavaborol al 5%** son los tratamientos de primera elección, evidenciando altas tasas de curación clínica sin absorción sistémica significativa.
- **Pacientes diabéticos**: Requieren un monitoreo agresivo para evitar la progresión a celulitis o úlceras del pie diabético. Se justifica el uso temprano de antifúngicos sistémicos de nueva generación si la función renal/hepática lo permite.

Intervención	Espectro principal	Indicación en Resistencia	Limitaciones / Efectos adversos
Itraconazol (Oral)	Dermatofitos, Levaduras, MND	Resistencia a Terbinafina sin mutaciones cruzadas	Hepatotoxicidad, interacciones por CYP450
Fosravuconazol (Oral)	Dermatofitos resistentes, amplio espectro	Primera línea en nuevas guías para resistencia	Disponibilidad geográfica limitada

Efinaconazol 10% (Tópico)	Dermatofitos, algunos MND	Mantenimiento, contraindicación a orales	Tratamiento prolongado (48 semanas), costo
Láser Nd:YAG 1064 nm	Termólisis fúngica no específica	Adyuvante a orales / Tópicos	Dolor local, eficacia cuestionada como monoterapia
Desbridamiento (Urea 40%)	Mecánica (eliminación de biofilm)	Presencia de Dermatofitos	Requiere adherencia estricta del paciente

Complicaciones

El fallo en la erradicación de la onicomycosis perpetúa un reservorio fúngico crónico. Las complicaciones directas incluyen:

1. **Infecciones bacterianas secundarias:** La interrupción de la barrera cutánea adyacente promueve erisipela y celulitis estreptocócica o estafilocócica (especialmente en pacientes con insuficiencia venosa o linfedema).
2. **Diseminación contigua:** Tiña pedis recurrente, tiña cruris o tiña corporis (facilitada en gran medida por *T. indotineae*).
3. **Impacto psicosocial:** Dolor crónico al caminar, vergüenza estética, y disminución significativa en la calidad de vida, afectando el calzado y la interacción social.

Pronóstico

Incluso con las terapias más avanzadas, la onicomycosis resistente tiene una tasa de recaída o reinfección del 20% al 25% a los 2 años. El pronóstico mejora significativamente si se logra el desbridamiento completo de la placa infectada original. Las estrategias de profilaxis a largo plazo, como la aplicación de lacas o soluciones tópicas de efinaconazol de forma intermitente, y la desinfección rigurosa del calzado (antifúngicos en polvo o luz UV), son factores determinantes para mantener la cura micológica sostenida.

Puntos clave para la práctica clínica

- **La resistencia es una realidad clínica:** La falta de respuesta a 3 meses de terbinafina debe alertar sobre cepas mutantes (SQLE) o infección por MND.
- **El cultivo y la PCR son imperativos:** Ya no es suficiente confirmar "hongos" con KOH; se debe identificar la especie y la susceptibilidad en casos refractarios.
- **Atención a los signos de biopelícula:** La presencia de un dermatofitoma (estrías amarillas/naranjas gruesas) requiere desbridamiento mecánico o avulsión; los fármacos por sí solos no penetrarán la masa fúngica.
- **Innovación terapéutica:** Triazoles de nueva generación como el fosravuconazol oral y tópicos de alta penetración como el efinaconazol al 10% representan las mejores herramientas actuales contra cepas resistentes y en poblaciones frágiles.

Bibliografía

1. Lipner SR, Gupta AK, Joseph WS, Elewski B, Guenin E, Vlahovic TC. 2025. Efficacy and Safety of Efinaconazole 10% Topical Solution for Treatment of Onychomycosis in Older Adults: A Post Hoc Analysis of Two Phase 3 Randomised Trials. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 18: 45–52.

2. Watanabe S, et al. 2025. Rising resistance in nail fungal infections highlights treatment shifts: A 9-year retrospective study. *Journal of Dermatological Science*. 110: 22–29.
3. Gupta AK, et al. 2025. Terbinafine Resistance in *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton indotineae*. *MDPI Antibiotics*. 14: 472.
4. Du C, Ding M, Zhang L, Jiang G, et al. 2024. New Sources of Resistance to Terbinafine Revealed and Squalene Epoxidase Modelled in the Dermatophyte Fungus *Trichophyton interdigitale*. *Mycoses*. 67: 13795.
5. Ramos-e-Silva M, et al. 2024. Antifungal Selection for the Treatment of Onychomycosis: Patient Considerations and Efficacy. *Infection and Drug Resistance*. 17: 501–512.
6. Elewski BE, et al. 2023. Treatment Options for Onychomycosis: Efficacy, Side Effects, and Future Directions. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 16: 30–38.
7. Vlahovic TC, et al. 2025. Safety and Efficacy of a 48-Month Efinaconazole 10% Solution Maintenance Therapy for Prophylaxis of Relapse. *Journal of Fungi*. 17: 7–15.
8. Sahoo S, et al. 2026. A review on Onychomycosis due to non-dermatophyte Mould: Advance Diagnosis and Treatment Process. *Journal of Medical Mycology*. 34: 101–115.
9. Ricardo JW, Lipner SR. 2021. Fosravuconazole for the treatment of onychomycosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 22: 12–19.
10. Lipner SR, Scher RK. 2023. Onychomycosis: An Updated Review. *American Journal of Clinical Dermatology*. 24: 15–28.
11. Baran R, Rigopoulos D, Grover C, Haneke E. 2021. *Nail Therapies*. 1ª edición. Editorial CRC Press.

12. Tosti A, Piraccini BM. 2022. Dermoscopy of the Hair and Nails. 3ª edición. Editorial CRC Press.

Resumen

Las lesiones benignas del aparato ungueal representan un desafío diagnóstico y terapéutico en la práctica dermatológica debido a la compleja anatomía de la unidad ungueal y a la superposición clínica con entidades malignas. Este capítulo ofrece una revisión exhaustiva y actualizada sobre el manejo de los tumores y lesiones no malignas más frecuentes de la uña, incluyendo el quiste mixoide digital, tumor glómico, onicomatricoma, exostosis subungueal y onicopapiloma. Se aborda la correlación topográfica y fisiopatológica, destacando el papel fundamental de la onicoscopia (dermatoscopia ungueal) y las pruebas de imagen en la planificación quirúrgica. El enfoque terapéutico prioriza la extirpación quirúrgica conservadora para minimizar la distrofia ungueal postoperatoria, integrando terapias alternativas y modalidades emergentes mínimamente invasivas. Se discuten también el manejo en poblaciones especiales y la prevención de complicaciones.

Introducción

El aparato ungueal es una estructura anatómica altamente especializada cuya función abarca la protección de la falange distal, la facilitación del tacto fino y la biomecánica de la prensión. Las lesiones benignas ungueales comprenden un grupo heterogéneo de neoformaciones que pueden originarse en la matriz, el lecho, los pliegues o el hueso subyacente. Dado que la matriz y el lecho ungueal reaccionan de manera limitada a diferentes noxas, muchas lesiones presentan signos clínicos inespecíficos como

onicólisis, hiperqueratosis subungueal, eritroniquia longitudinal o paquioniquia. El tratamiento dermatológico de estas lesiones requiere un conocimiento anatómico profundo para lograr la curación y, simultáneamente, preservar la función y estética ungueal.

Epidemiología

La prevalencia exacta de los tumores benignos ungueales en la población general es difícil de establecer, ya que muchas lesiones asintomáticas no son reportadas. Sin embargo, en consultas dermatológicas especializadas en anejos, representan aproximadamente el 3 al 5% de los motivos de consulta. El pseudoquisté mixoide digital es la tumoración benigna más frecuente de la unidad ungueal, predominantemente en mujeres mayores de 60 años. Los tumores glómicos son responsables del 1 al 5% de los tumores de la mano, afectando más a mujeres en la cuarta y quinta década de la vida. El onicomatricoma y el onicopapiloma son entidades menos frecuentes, pero su reconocimiento ha aumentado significativamente en la última década gracias a la popularización de la onicoscopia.

Fisiopatología

La fisiopatología difiere según el estirpe celular y el tejido de origen:

- **Quiste mixoide digital:** Se considera un pseudoquisté originado por una degeneración mucoide del tejido conectivo (tipo focal) o por la herniación de líquido sinovial desde la articulación interfalángica distal (IFD) debido a osteoartritis (tipo articular).
- **Tumor glómico:** Hamartoma benigno originado en el cuerpo glómico (aparato neuromioarterial responsable de la termorregulación). La hiperplasia de las células glómicas genera dilatación vascular y compresión nerviosa, explicando su tríada sintomática.

- **Onicomatricoma:** Tumor fibroepitelial benigno de la matriz ungueal. Genera proyecciones digitiformes que invaginan la placa ungueal, alterando su estructura tridimensional y provocando un engrosamiento con canales longitudinales.
- **Exostosis subungueal:** Proliferación osteocartilaginosa benigna de la falange distal. No es un verdadero tumor óseo, sino una osificación endocondral reactiva o metaplasia.

Factores de riesgo

La etiología de muchas de estas lesiones es idiopática, pero se han identificado factores predisponentes:

1. **Traumatismos mecánicos:** El microtrauma repetitivo (calzado ajustado, alteraciones biomecánicas) es el principal factor de riesgo para la exostosis subungueal y el granuloma piógeno.
2. **Enfermedades degenerativas:** La artrosis de la articulación IFD está directamente ligada al desarrollo de quistes mixoides digitales por formación de osteofitos.
3. **Factores genéticos y síndromes:** Los fibromas periungueales (tumores de Koenen) son patognomónicos de la Esclerosis Tuberosa.
4. **Infecciones crónicas:** La onicocriptosis y la inflamación crónica predisponen al desarrollo de tejido de granulación y granulomas piógenos.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones dependen estrechamente de la localización anatómica del tumor dentro del aparato ungueal:

Topografía	Lesión Típica	Signos Clínicos Principales
Matriz Ungueal Proximal	Quiste mixoide	Depresión longitudinal de la placa ungueal (surco). Nódulo translúcido en pliegue proximal.
Matriz Ungueal Distal	Onicomatricoma	Xantoniquia, paquioniquia asimétrica, astillamiento distal, hemorragias en astilla.
Lecho Ungueal	Tumor glómico	Mácula azul-rojiza subungueal, eritroniquia longitudinal, dolor exquisito.

Hiponiquio / Hueso	Exostosis subungueal	Nódulo subungueal duro, hiperqueratosis, elevación de la placa (pincer nail secondary).
-----------------------	-------------------------	--

Signos clínicos específicos: En el tumor glómico destaca la tríada clásica: dolor espontáneo severo, sensibilidad al frío y dolor exquisito a la presión puntual. Se evalúa mediante la prueba de Love (dolor localizado con la punta de un clip) y la prueba de Hildreth (desaparición del dolor tras isquemia con torniquete).

Diagnóstico

1. Diagnóstico Clínico

El abordaje inicial requiere una anamnesis detallada centrada en el inicio, evolución, presencia de dolor y antecedentes de trauma. La palpación y pruebas funcionales son indispensables.

2. Diagnóstico Dermatoscópico (Onicoscopia)

La dermatoscopia de la uña es una herramienta no invasiva fundamental:

- **Tumor glómico:** Patrón vascular inespecífico con fondo azul-rojizo o violáceo, a menudo con pérdida de la transparencia de la placa.
- **Onicomatricoma:** Perforaciones u "orificios" en el borde libre de la uña (signo de la madera carcomida) y estrías blanquecinas/amarillentas longitudinales.
- **Onicopapiloma:** Eritroniquia longitudinal focal acompañada de hemorragias en astilla distales y una

pequeña masa queratósica subungueal (masa astada) en el hiponiquio.

- **Granuloma piógeno:** Patrón vascular polimorfo con lagunas rojas separadas por septos blanquecinos.

3. Diagnóstico Histopatológico e Imagenológico

- **Imágenes:** La ecografía de alta resolución (22-24 MHz) es el patrón de oro no invasivo para mapear quistes mixoides y tumores glómicos (lesiones hipoecoicas bien delimitadas). La Radiografía simple es obligatoria ante sospecha de exostosis subungueal para evaluar la conexión ósea. La Resonancia Magnética (RM) se reserva para casos recurrentes o tumores glómicos invisibles a la ecografía.
- **Histopatología:** Es el diagnóstico definitivo. Las biopsias ungueales deben realizarse con técnica meticulosa (punch para el lecho, excisión longitudinal o tangencial para la matriz) para evitar cicatrices distróficas permanentes.

Diagnóstico diferencial

La regla de oro en cirugía de uñas es descartar malignidad, particularmente el melanoma subungueal y el carcinoma espinocelular (CEC).

Lesión Benigna	Diagnóstico Diferencial Principal	Puntos Clave para la Diferenciación

Tumor glómico	Melanoma amelanótico, CEC	Ausencia de dolor exquisito en melanoma; el CEC suele destruir el hueso adyacente (lisis en Rx).
Quiste mixoide	Verruga vulgar, Quiste epidérmico	La verruga presenta capilares trombosados y carece de conexión articular.
Onicopapiloma	Enfermedad de Bowen, CEC	El CEC subungueal suele asociarse a onicólisis extensa, sangrado y atipia celular.
Fibroma (Koenen)	Fibroqueratoma adquirido	El fibroqueratoma es solitario e idiopático; los tumores de Koenen son múltiples y sindrómicos.

Granuloma Piógeno	Melanoma amelanótico nodular	Todo granuloma piógeno atípico o recurrente debe biopsiarse para descartar melanoma.
----------------------	------------------------------------	---



Espectro clínico de lesiones benignas y diagnósticos diferenciales frecuentes del aparato ungueal. (A) Nevus de la matriz ungueal: se presenta como una melanoniquia estriada longitudinal homogénea. ***(B) Onicopapiloma:*** clásicamente caracterizado por eritroniquia longitudinal y astillamiento distal. ***(C) Verruga periungueal:*** lesión hiperqueratósica de origen viral que representa el principal simulador de los tumores ungueales. ***(D) Fibroma periungueal:*** neoformación que ejerce efecto de masa sobre la matriz, produciendo un surco longitudinal secundario en la placa ungueal.

Tratamiento

El enfoque terapéutico debe equilibrar la erradicación del tumor con el resultado cosmético y funcional.

Opciones de primera línea

1. **Quiste Mixoide Digital:** La extirpación quirúrgica con ligadura o resección del pedículo articular (fístula a la IFD) y extirpación de osteofitos tiene la tasa de curación más alta (90-95%). La inyección intralesional de triamcinolona o agentes esclerosantes (polidocanol) se usa como alternativa conservadora inicial.
2. **Tumor Glómico:** La escisión quirúrgica completa es el único tratamiento curativo. Se prefiere un abordaje transungueal (avulsión parcial y disección directa) para tumores en el lecho central, y un abordaje lateroungueal para tumores periféricos, minimizando el daño a la matriz.
3. **Onicomatricoma y Onicopapiloma:** Escisión longitudinal tangencial (shave) de la matriz o escisión en bloque. Para el onicomatricoma, suele requerirse la avulsión completa de la placa suprayacente y la extirpación del tumor matricial hasta tejido sano.
4. **Exostosis Subungueal:** Resección quirúrgica ósea (osteotomía) a través de un abordaje en forma de L, en boca de pez o lateral, conservando el lecho ungueal separándolo previamente del tejido óseo.

Alternativas terapéuticas

- **Crioterapia:** Útil para pequeños quistes mixoides y verrugas periungueales. Requiere tiempos de congelación prolongados debido al grosor del estrato córneo, con riesgo de daño matricial si no se controla adecuadamente.
- **Láser CO2 y Er:YAG:** Empleados para la ablación de fibromas periungueales y para el tratamiento

conservador de quistes mixoides. Ofrecen una excelente hemostasia y precisión micrométrica.

Nuevas terapias basadas en evidencia

En los últimos años, el avance en láseres y terapias no invasivas ha modificado ciertos algoritmos:

- **Láser Nd:YAG (1064 nm):** Se ha documentado su uso para tumores glómicos pequeños y granulomas piógenos refractarios, aprovechando su alta afinidad por la hemoglobina y capacidad de penetración profunda.
- **Terapia fotodinámica (TFD):** Aunque más estudiada en patología infecciosa o premaligna, ha mostrado utilidad como coadyuvante en lesiones proliferativas vasculares benignas para reducir el volumen tumoral.
- **Timolol tópico (0.5% en gel o solución):** Ha emergido como un tratamiento seguro, indoloro y efectivo para el granuloma piógeno periungueal, especialmente en población pediátrica, reduciendo la necesidad de curetaje.

Manejo en poblaciones especiales

- **Población Pediátrica:** Se deben agotar las opciones no quirúrgicas (ej. timolol para granulomas piógenos). Si la cirugía es necesaria, debe realizarse bajo sedación o anestesia general para evitar el trauma psicológico y asegurar la inmovilidad durante la reparación microquirúrgica de la matriz.
- **Pacientes Diabéticos / Enfermedad Arterial Periférica:** Cualquier intervención ungueal conlleva un riesgo elevado de isquemia distal, necrosis e infección. Se debe evitar el uso de epinefrina en los bloqueos anestésicos digitales y priorizar abordajes de mínima invasión y curas en ambiente húmedo.

Complicaciones

Las complicaciones postoperatorias derivan principalmente del daño estructural o vascular:

- **Distrofia ungueal permanente:** Secuela más temida, incluye onicólisis irreversible, pterigión, o división de la placa (split nail) por daño cicatricial en la matriz.
- **Recurrencia:** Común en quistes mixoides (si no se sella la conexión articular) y tumores glómicos (por escisión incompleta o presencia de tumores satélites microscópicos).
- **Infección y hematoma subungueal:** Evitables con técnicas de hemostasia meticulosa y curas oclusivas compresivas.
- **Dolor neuropático postquirúrgico:** Especialmente tras la cirugía de tumores glómicos en los que se seccionan filetes nerviosos digitales finos.

Pronóstico

El pronóstico general de las lesiones benignas ungueales es excelente. La morbilidad está asociada casi exclusivamente al retraso diagnóstico (que prolonga el dolor o la deformidad) y a la yatrogenia quirúrgica. Con técnicas dermatológicas especializadas, la curación definitiva supera el 90%, con tasas de distrofia postoperatoria inferiores al 10% en manos expertas.

Puntos clave para la práctica clínica

- El abordaje de las lesiones ungueales debe integrar siempre la evaluación clínica, onicoscopia y, frecuentemente, ecografía de alta resolución antes de cualquier intervención.
- El dolor subungueal pulsátil, exquisito y sensible al frío debe generar alta sospecha de un tumor glómico.
- La onicoscopia de borde libre es mandatoria en presencia de eritroniquia longitudinal para diferenciar entre onicopapiloma, tumor glómico y el melanoma amelanótico temprano.
- Toda lesión subungueal ulcerada, hiperpigmentada sin causa aparente, o que destruya la placa ungueal

- debe ser biopsiada para descartar carcinoma espinocelular o melanoma.
- La cirugía de la matriz ungueal requiere instrumental fino e hilos de sutura reabsorbibles delgados (5-0 o 6-0) para prevenir cicatrices distróficas.

Bibliografía

1. Baran R, Haneke E, Richert B. 2021. Pointers and pitfalls in nail surgery. *Dermatologic Clinics*. 39(2): 205-215.
2. Di Chiacchio N, et al. 2022. Subungual Exostosis: Surgical approach and outcomes in 45 cases. *Dermatologic Surgery*. 48(4): 412-416.
3. Grover C, Khurana A. 2021. Onychoscopy of Nail Tumors and Inflammatory Nail Disorders. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 87(4): 455-468.
4. Haneke E. 2022. Anatomy, biology, physiology, and basic pathology of the nail organ. *Clinics in Dermatology*. 40(5): 421-432.
5. Iorizzo M, et al. 2021. Tumors of the nail unit: An update on diagnosis and surgical management. *Dermatopathology*. 8(3): 360-375.
6. Jellinek NJ, et al. 2020. Longitudinal Erythronychia: Review of Benign and Malignant Causes and Management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 83(6): 1545-1555.
7. Khetarpal S, et al. 2022. Laser therapies in nail disorders: A review of current literature. *Dermatologic Clinics*. 40(3): 315-325.
8. Lipkovich B, et al. 2023. Digital Myxoid Cysts: A Comprehensive Review of Surgical and Conservative Treatment Options. *Journal of Dermatological Treatment*. 34(1): 2105432.
9. Richert B, Theunis A. 2020. Onychomatricoma: A Comprehensive Review of Clinical, Dermoscopic and

- Pathological Features. American Journal of Clinical Dermatology. 21(5): 687-702.
10. Rubin AI, et al. 2020. Non-melanoma nail tumors: Clinical and pathological aspects. Journal of the American Academy of Dermatology. 82(2): 269-282.
 11. Starace M, Alessandrini A, Piraccini BM. 2021. Nail Tumors: Diagnosis and Management. Dermatologic Clinics. 39(2): 255-266.
 12. Thomas L, et al. 2021. Glomus tumor of the nail unit: Clinical features, imaging, and surgical outcomes. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 35(10): 1993-2001.
 13. Tosti A, et al. 2024. Dermoscopy of the hair and nails. 3ª edición. CRC Press.
 14. Zaiac M, et al. 2023. Advanced nail surgery techniques for benign and malignant tumors. Clinics in Dermatology. 41(4): 455-465.

El Microbioma Folicular en la Salud y en Enfermedades Inflamatorias

Gema Iisbeth Sánchez Intriago

Resumen

El microbioma cutáneo es un ecosistema complejo que desempeña un papel vital en el mantenimiento de la homeostasis, la tolerancia inmunológica y la barrera epidérmica. Dentro de la piel, el folículo pilosebáceo constituye un nicho ecológico único, caracterizado por su ambiente lipídico y microaerófilo. En condiciones de salud, microorganismos comensales como *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* y especies de *Malassezia* conviven en equilibrio, modulando la inmunidad innata e inhibiendo patógenos. Sin embargo, alteraciones en esta comunidad microbiana (disbiosis) son factores patogénicos centrales en enfermedades inflamatorias crónicas, como el acné vulgaris, la hidradenitis supurativa, la rosácea y la foliculitis decalvante. Este capítulo revisa los avances recientes en la comprensión del microbioma folicular, las herramientas diagnósticas actuales (incluyendo la dermatoscopia y la histopatología) y las estrategias terapéuticas modernas, con un enfoque en terapias emergentes dirigidas a restaurar el equilibrio de la microbiota en lugar de erradicarla inespecíficamente.

Introducción

El concepto de la piel como un simple revestimiento físico ha evolucionado hacia la comprensión de un órgano dinámico e inmunológicamente activo, colonizado por una microbiota diversa que incluye bacterias, hongos, virus y ácaros. El folículo pilosebáceo, debido a su invaginación profunda, su producción de sebo y su relativa hipoxia,

fomenta el crecimiento de microorganismos lipofílicos y anaerobios.

La relación entre el huésped y la microbiota folicular es simbiótica. Comensales como *Cutibacterium acnes* (anteriormente *Propionibacterium acnes*) hidrolizan los triglicéridos del sebo liberando ácidos grasos libres, los cuales mantienen el pH ácido de la piel y previenen la colonización por patógenos transitorios como el *Staphylococcus aureus*. La disrupción de este equilibrio ecológico da lugar a una respuesta inflamatoria aberrante por parte de la inmunidad innata cutánea, sentando las bases de las enfermedades foliculares inflamatorias.

Epidemiología

La disbiosis folicular no es una entidad aislada, sino un componente clave en dermatosis de alta prevalencia global:

- **Acné vulgaris:** Afecta a más del 85% de los adolescentes a nivel mundial y persiste en un 15-20% de los adultos.
- **Rosácea:** Prevalencia estimada entre el 2% y el 10% en poblaciones de piel clara, con una fuerte asociación a la sobreproliferación del ácaro *Demodex folliculorum*.
- **Hidradenitis Supurativa (HS):** Afecta aproximadamente al 1% de la población, con predominio en mujeres jóvenes (proporción 3:1 respecto a hombres), caracterizada por una profunda alteración del microbioma luminal folicular.
- **Foliculitis decalvante:** Aunque es una alopecia cicatricial rara, representa hasta el 11% de los casos de alopecias primarias cicatriciales y está íntimamente ligada a la disbiosis por *Staphylococcus aureus*.

Fisiopatología

La transición de un estado comensal a uno patogénico no depende necesariamente del aumento en la cantidad

absoluta de microorganismos, sino de alteraciones en la diversidad de cepas (filotipos) y del comportamiento metabólico de los mismos.

1. **Homeostasis Inmunológica:** En estado de salud, *S. epidermidis* produce péptidos antimicrobianos (AMPs) y modula la inflamación al interactuar con los receptores tipo Toll (TLR-2) de los queratinocitos sin desencadenar una cascada destructiva.
2. **Disbiosis y Formación de Biofilms:** En enfermedades como el acné, se observa una pérdida de la diversidad filogenética de *C. acnes*, con un predominio de cepas virulentas (ej. filotipo IA1). Estas cepas inducen una potente secreción de citoquinas proinflamatorias (Interleucina-1 beta, Interleucina-8, Factor de Necrosis Tumoral alfa) a través de la activación de TLR-2 y TLR-4.
3. **Destrucción del Folículo:** En patologías como la HS y la foliculitis decalvante, la formación de biopelículas (biofilms) bacterianas dentro del infundíbulo folicular desencadena una inflamación crónica mediada por neutrófilos y células Th17. Esto conduce a la hiperqueratosis, ruptura del folículo y la consiguiente respuesta granulomatosa y cicatricial en la dermis.

Factores de riesgo

El equilibrio del microbioma folicular es frágil y puede ser alterado por múltiples factores:

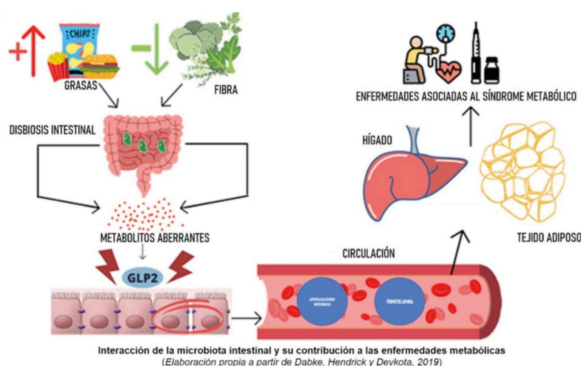
- **Intrínsecos:** Genética (polimorfismos en receptores TLR), hiperproducción de sebo inducida por andrógenos, alteraciones en la barrera epidérmica y edad (los picos hormonales en la pubertad alteran el sustrato lipídico).
- **Extrínsecos:** * **Dieta:** Dietas de estilo occidental (alta carga glucémica y lácteos) incrementan la señalización de mTORC1 e IGF-1, alterando la composición del sebo.

- **Antibioticoterapia:** El uso prolongado e indiscriminado de antibióticos sistémicos o tópicos destruye la diversidad microbiana, eliminando comensales protectores y seleccionando cepas resistentes.
- **Estilo de vida:** El estrés crónico y la privación del sueño alteran el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA), incrementando el cortisol y exacerbando la inflamación neurogénica (particularmente en la rosácea).

El Eje Intestino-Piel y su impacto en el microambiente folicular

El estudio del microbioma folicular no puede aislarse de la homeostasis sistémica. Recientes investigaciones han consolidado el concepto del "eje intestino-piel", demostrando que las alteraciones en la microbiota gastrointestinal repercuten directamente en la inflamación de los anexos cutáneos.

Una dieta occidentalizada (alta en grasas saturadas, alta carga glucémica y baja en fibra) induce una **disbiosis intestinal** significativa. Como se ilustra en la imagen



Interacción de la microbiota intestinal y su contribución a las enfermedades metabólicas sistémicas. En la patología folicular, mediadores circulantes como el lipopolisacárido (LPS) provenientes de la disbiosis intestinal actúan como amplificadores de la inflamación en el folículo pilosebáceo a través del eje intestino-piel. (Elaboración basada en Dabke, Hendrick y Devkota, 2019).

esta alteración ecológica genera metabolitos aberrantes que comprometen la integridad de la barrera intestinal (alteración de proteínas de unión estrecha y modulación de péptidos como el GLP-2). Esto facilita la translocación de mediadores proinflamatorios a la circulación sistémica, tales como la trimetilamina y, fundamentalmente, el lipopolisacárido (LPS) microbiano.

En el contexto de las dermatosis foliculares, esta endotoxemia metabólica de bajo grado tiene dos consecuencias críticas:

1. **Exacerbación de la Inmunidad Innata Cutánea:** El LPS circulante alcanza el microambiente folicular, donde es reconocido por los receptores TLR4 de los queratinocitos y sebocitos, amplificando la cascada del inflamasoma (NLRP3) y perpetuando la inflamación crónica característica del acné nóduloquístico y las foliculitis severas.
2. **Vínculo con el Síndrome Metabólico:** El tejido adiposo y el hígado, estimulados por esta disbiosis, liberan adipocinas proinflamatorias (como el TNF-alfa). Esto explica clínicamente por qué condiciones como la Hidradenitis Supurativa presentan una asociación tan prevalente y bidireccional con la obesidad, la resistencia a la insulina y las enfermedades asociadas al síndrome metabólico. En estos pacientes, el tratamiento de la disbiosis intestinal (mediante cambios dietéticos o probióticos orales) resulta en una mejoría directa de la inflamación folicular.

Manifestaciones clínicas

Las consecuencias clínicas de la disbiosis folicular varían según la topografía y el microorganismo implicado:

Enfermedad	Microorganismo(s) predominante(s) en la disbiosis	Presentación Clínica Clásica
Acné Vulgaris	<i>C. acnes</i> (Filotipo IA1), disminución de <i>S. epidermidis</i>	Comedones (abiertos/ cerrados), pápulas eritematosas, pústulas, nódulos en rostro, pecho y espalda.
Foliculitis por <i>Malassezia</i>	<i>Malassezia spp.</i> (<i>M. globosa</i> , <i>M. furfur</i>)	Pápulas monomorfas y pústulas foliculares muy pruriginosas, predominantes en el tronco superior y hombros.

Hidradenitis Supurativa	Disminución de <i>C. acnes</i> ; aumento de anaerobios (<i>Porphyromonas</i> , <i>Prevotella</i>)	Nódulos profundos dolorosos, abscesos, tractos fistulosos y cicatrices en áreas intertriginosas (axilas, ingles).
Rosácea (Papulopustular)	<i>Demodex folliculorum</i> , <i>Bacillus oleronius</i>	Eritema centrofacial transitorio/permanente, telangiectasias, pápulas y pústulas sin comedones.
Foliculitis Decalvante	<i>Staphylococcus aureus</i> (en biopelículas)	Pústulas foliculares crónicas en el cuero cabelludo, costras, alopecia cicatricial con "mechones de muñeca" (politriquia).

Diagnóstico

Diagnóstico clínico

El diagnóstico es primordialmente clínico, evaluando la morfología de las lesiones (presencia de comedones vs.

pápulas monomorfas), la distribución anatómica y la evolución cronológica. Es fundamental interrogar sobre el uso previo de antibióticos tópicos o sistémicos.

Diagnóstico dermatoscópico (Tricoscopia/Dermatoscopia)

La dermatoscopia ofrece visualización in vivo del ostium folicular:

- **Acné:** Tapones de queratina (comedones), eritema perifolicular.
- **Foliculitis decalvante:** El signo patognomónico es la politriquia (más de 6 tallos pilosos emergiendo de un mismo ostium folicular, formando "tufts" o mechones), rodeados de un halo eritematoso, descamación peripilar tubular y pústulas intactas.
- **Rosácea:** Vasos poligonales gruesos, tapones foliculares (signo de la "cola de Demodex" visible como material blanco queratósico asomando del folículo).

Diagnóstico histopatológico

La biopsia se reserva para casos atípicos o refractarios.

- **Hallazgos:** Hiperqueratosis infundibular, taponamiento folicular, infiltrado inflamatorio mixto (neutrofílico en fases agudas, linfocitario/granulomatoso tras la ruptura del folículo).
- **Estudios avanzados (Microbioma):** Aunque no es de rutina clínica, la secuenciación del ARN ribosomal 16S a partir de hisopados o biopsias es el estándar de oro en investigación para tipificar la disbiosis y planificar terapias moduladoras en el futuro.

Diagnóstico diferencial

Es vital distinguir las enfermedades mediadas por disbiosis de las infecciones francas y otras dermatosis inflamatorias:

- Infecciones bacterianas primarias (Forunculosis, impétigo folicular).
- Infecciones fúngicas (Tiña incógnito, tiña capitis).

- Folliculitis eosinofílica (asociada a inmunosupresión o VIH).
- Pseudofoliculitis de la barba (reacción a cuerpo extraño por el pelo incurvado, no primariamente microbiológica).

Tratamiento

El paradigma de tratamiento está cambiando de una "erradicación antibiótica a ciegas" a una **modulación dirigida del microbioma**.

Opciones de primera línea

- **Queratolíticos y Antimicrobianos Tópicos:** El Peróxido de Benzoílo (BPO) sigue siendo angular en el acné. Su acción liberadora de oxígeno altera el microambiente anaerobio de *C. acnes* sin inducir resistencia bacteriana. Se combina idealmente con retinoides tópicos (Adapaleno, Tretinoína) que normalizan la queratinización folicular.
- **Antibióticos Sistémicos:** Las tetraciclinas (Doxiciclina, Minociclina, Sareciclina) son de primera línea para el acné inflamatorio y la rosácea. *Nota crítica:* Se deben usar por ciclos cortos (máximo 3-4 meses) para minimizar la disrupción del microbioma intestinal y cutáneo. La sareciclina, un antibiótico de espectro reducido, ha demostrado un impacto significativamente menor en la microbiota intestinal en comparación con la doxiciclina.

Alternativas terapéuticas

- **Isotretinoína Oral:** Actúa reduciendo drásticamente el tamaño de la glándula sebácea y la producción de sebo. Evidencia reciente (2023) demuestra que la respuesta a la isotretinoína se correlaciona con cambios específicos en el microbioma: erradica las cepas patógenas de *C. acnes* y permite la repoblación con una microbiota diversa y comensal tras finalizar el tratamiento.

- **Terapia Hormonal:** Anticonceptivos orales combinados y espironolactona en mujeres, al reducir el sebo inducido por andrógenos, alteran indirectamente el sustrato del cual se alimentan los microorganismos foliculares.

Nuevas terapias basadas en evidencia (Moduladores del Microbioma)

El desarrollo biotecnológico ha introducido ingredientes "bióticos":

1. **Probióticos:** Microorganismos vivos (ej. *Lactobacillus*, cepas atenuadas de *S. epidermidis*) aplicados tópicamente para competir con patógenos y secretar bacteriocinas.
2. **Prebióticos:** Sustratos nutricionales formulados para favorecer selectivamente el crecimiento de bacterias comensales beneficiosas.
3. **Postbióticos:** Metabolitos o fragmentos celulares bacterianos (ej. lisados celulares) que regulan la respuesta inmune local sin los riesgos de usar bacterias vivas.
4. **Terapia con Fagos:** Uso experimental de bacteriófagos (virus que infectan bacterias) dirigidos específicamente contra filotipos virulentos de *C. acnes*, preservando el resto del microbioma sano.

Manejo en poblaciones especiales

- **Embarazo:** Las opciones son limitadas. El ácido azelaico es categoría B y actúa como un excelente antimicrobiano y antiinflamatorio que respeta la flora normal. Se evitan tetraciclinas y retinoides.
- **Pediatría:** En el acné preadolescente se debe priorizar el uso de terapias tópicas ahorradoras de antibióticos para no alterar la maduración del microbioma en desarrollo.

Complicaciones

La falla en corregir la disbiosis folicular y controlar la inflamación lleva invariablemente a la destrucción del folículo. Clínicamente, esto se traduce en **cicatrices atróficas o hipertróficas** (en acné), **fístulas y tractos retráctiles dolorosos** (en HS) y **alopecia cicatricial irreversible** (en foliculitis decalvante). Adicionalmente, el abuso de tratamientos convencionales ha generado una alarmante tasa de **resistencia antibiótica** a nivel global.

Pronóstico

El pronóstico de las enfermedades inflamatorias foliculares ha mejorado drásticamente. Aunque condiciones como la HS o la rosácea son crónicas, la comprensión del microbioma permite enfoques de mantenimiento a largo plazo que son más seguros. El uso de moduladores del microbioma e inhibidores de vías inflamatorias específicas está logrando remisiones prolongadas con menor toxicidad colateral.

Puntos clave para la práctica clínica

- El folículo pilosebáceo no es un ambiente estéril; alberga un microbioma especializado crítico para la defensa inmunológica y la salud de la barrera cutánea.
- La fisiopatología del acné, la hidradenitis supurativa y la rosácea está impulsada por una pérdida de la diversidad microbiana (disbiosis) más que por una simple infección.
- Se debe limitar la monoterapia con antibióticos tópicos o el uso prolongado de antibióticos orales para prevenir la resistencia bacteriana y la destrucción del microbioma sano.
- Los retinoides tópicos, el peróxido de benzoílo y la isotretinoína sistémica no solo tratan las lesiones, sino que han demostrado restaurar la diversidad de un microbioma sano a largo plazo.

- Las terapias emergentes basadas en probióticos, prebióticos, postbióticos y fagos representan el futuro del tratamiento dermatológico, enfocándose en la "ecología cutánea" en lugar de la erradicación bacteriana ciega.

Bibliografía

1. Borrello M, et al. 2026. The Skin Microbiome Revolution: The Science and Challenges of Microbial Dysbiosis. *Journal of Cosmetics and Dermatological Sciences*. 13: 43-55.
2. McGrath LN, et al. 2025. A year in review: new treatments and expanded indications in dermatology in 2024. *Journal of Dermatological Treatment*. 36: 12-25.
3. Kolar SL, et al. 2025. *Staphylococcus epidermidis* and its role in skin immunity and homeostasis. *Journal of Dermatological Science*. 112: 45-53.
4. Zouboulis CC, et al. 2024. Hidradenitis Suppurativa: Pathogenesis, Clinical Presentation, and the Microbiome. *European Journal of Dermatology*. 34: 110-120.
5. Zeichner JA, et al. 2024. Emerging Therapies in Acne Vulgaris and Rosacea: The Role of Microbiome Modulators. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 17: 34-41.
6. Langan EA, et al. 2023. Treatment response to isotretinoin correlates with specific shifts in *Cutibacterium acnes* strain composition within the follicular microbiome. *Journal of Investigative Dermatology*. 143: 152-160.
7. Rinaldi F, Pinto D, Trink A, et al. 2023. The role of the microbiome in follicular disorders: from acne to folliculitis decalvans. *Dermatology and Therapy*. 13: 501-515.

8. Choi YS, et al. 2023. Overview of Malassezia Infection and Microbiome Imbalance. Korean Journal of Medical Mycology. 28: 61-75.
9. Xu H, Li H. 2022. Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. American Journal of Clinical Dermatology. 23: 335-344.
10. Ring HC, Thorsen J, Saunte DM, et al. 2022. The Follicular Skin Microbiome in Hidradenitis Suppurativa. JAMA Dermatology. 158: 897-905.
11. Bjerre RD, Hugerth LW, Haedersdal M, et al. 2021. The role of the skin microbiome in inflammatory skin diseases. British Journal of Dermatology. 184: 602-611.
12. Ring HC, Bay L, Kallenbach K, et al. 2021. Normal Skin Microbiota is Altered in Pre-clinical Hidradenitis Suppurativa. Acta Dermato-Venereologica. 101: adv00456.
13. Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S. 2020. The skin microbiome: a new actor in inflammatory acne. American Journal of Clinical Dermatology. 21: 18-24.
14. O'Neill AM, Gallo RL. 2018. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. Microbiome. 6: 177.

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: **978-9907-801-28-6**

Velseris Quito, Ecuador

Marzo 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.