

Inmunodermatología de Alta Complejidad

María Paula Díaz Rabascall
Michael Alexander Gomez Ghilino
Maylen Andrea Zambrano Espinoza
Karina del Carmen Faicán Narváez
Angello Javier Rosado Guillen

Inmunodermatología de Alta Complejidad

Índice

Alteraciones Inmunometabólicas Cutáneas en la Diabetes Mellitus

María Paula Díaz Rabascall

5

Psoriasis: De la Inflamación Sistémica a la Medicina de Precisión

Michael Alexander Gomez Ghilino

24

Dermatitis Atópica: Fenotipos, Endotipos y la Revolución JAK/Biológicos

Maylen Andrea Zambrano Espinoza

43

Complejo Pénfigo: Acantólisis Mediada por Autoanticuerpos Contra Desmogleínas

Karina del Carmen Faicán Narváez

59

Efectos Cutáneos de los Inhibidores de Checkpoint (anti-PD1/PDL1): Manejo de la autoinmunidad iatrogénica

Angello Javier Rosado Guillen

79

Datos de Autores

María Paula Díaz Rabascall

Médica Universidad Católica de
Santiago de Guayaquil
Médico Residente Cemego Clinic

Michael Alexander Gomez Ghilino

Médico General Universidad de Guayaquil
Médico General MSP

Maylen Andrea Zambrano Espinoza

Médico Cirujano Universidad Laica Eloy
Alfaro de Manabí
Médico General Asistencial Hospital
Rodriguez Zambrano

Karina del Carmen Faicán Narváez

Médico UTPL
Médico Consulta Privada

Angello Javier Rosado Guillen

Médico General Universidad de Guayaquil
Médico Ocupacional

María Paula Díaz Rabascall

Resumen

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno metabólico sistémico que impacta profundamente la homeostasis cutánea. Las alteraciones inmunometabólicas en la piel de los pacientes diabéticos son prevalentes, afectando hasta al 80% de esta población en algún momento de su evolución. Este capítulo aborda la compleja interacción entre la hiperglucemia crónica, la resistencia a la insulina, la acumulación de productos finales de glicación avanzada (AGEs) y el estrés oxidativo, factores que convergen para alterar la microcirculación y la respuesta inmunitaria cutánea. Se describen detalladamente las manifestaciones clínicas clásicas como la acantosis nigricans, la necrobiosis lipoídica, la dermatopatía diabética y el escleredema, junto con sus respectivos abordajes diagnósticos (clínico, dermatoscópico e histopatológico). Asimismo, se presenta una revisión exhaustiva de las opciones terapéuticas actuales, incluyendo terapias biológicas emergentes, y un algoritmo de manejo clínico paso a paso orientado a optimizar la atención de estos pacientes.

Introducción

La piel no es un simple envoltorio inerte; es un órgano dinámico, metabólicamente activo y un reflejo fiel del estado sistémico del paciente. En el contexto de la diabetes mellitus (DM), la piel actúa como una ventana diagnóstica de incalculable valor. Las alteraciones cutáneas pueden ser el primer signo clínico de una diabetes no diagnosticada o un indicador de un control glucémico deficiente en pacientes ya conocidos.

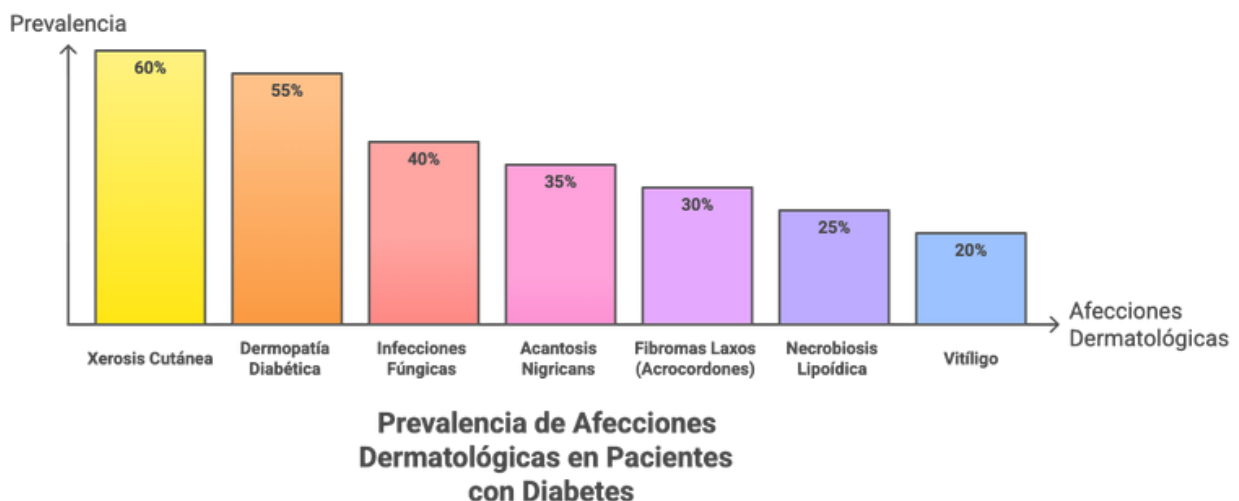
Las manifestaciones cutáneas de la diabetes no responden a un único mecanismo, sino a una compleja red de alteraciones inmunometabólicas. La hiperglucemia persistente altera la fisiología de los queratinocitos y fibroblastos, compromete la función barrera de la epidermis y genera una disfunción endotelial que se traduce en microangiopatía y neuropatía. El reconocimiento temprano de estas dermatosis por parte del médico de atención primaria, el internista y el dermatólogo es fundamental no solo para el manejo de la patología cutánea per se, sino para la mitigación del riesgo de complicaciones sistémicas mayores, como las amputaciones de extremidades inferiores o la sepsis de origen cutáneo.

Epidemiología

La prevalencia de manifestaciones dermatológicas en pacientes con diabetes mellitus varía significativamente en la literatura, situándose entre el 30% y el 80%, dependiendo de la población estudiada y del tiempo de evolución de la enfermedad.

- **Diabetes Tipo 2 (DM2):** Los pacientes con DM2 presentan una mayor incidencia de dermatosis asociadas a la resistencia a la insulina, como la acantosis nigricans y los fibromas laxos (acrocordones), así como un mayor riesgo de infecciones cutáneas secundarias.
- **Diabetes Tipo 1 (DM1):** Las patologías de etiología autoinmunitaria e inflamatoria granulomatosa, como la necrobiosis lipóidica y el vitíligo, muestran una asociación más fuerte con la DM1.

En particular, la xerosis cutánea es la afección más frecuente, reportada hasta en el 60% de los pacientes, seguida de las infecciones fúngicas (especialmente onicomycosis y candidiasis) y la dermatopatía diabética, cuya prevalencia puede alcanzar el 55% en pacientes con más de diez años de evolución de la enfermedad.



Fisiopatología

La patogenia de las complicaciones cutáneas en la diabetes es multifactorial e involucra procesos inmunometabólicos crónicos que alteran la viabilidad y función de los tejidos dérmicos y epidérmicos.

1. Acumulación de Productos Finales de Glicación Avanzada (AGEs):

La hiperglucemia crónica provoca la glicación no enzimática de proteínas estructurales como el colágeno y la elastina.

La formación y acumulación de AGEs provocan enlaces cruzados patológicos (cross-linking) que disminuyen la solubilidad y la elasticidad del colágeno dérmico. Los AGEs también se unen a sus receptores específicos (RAGE) en macrófagos, fibroblastos y células endoteliales, desencadenando cascadas de señalización intracelular (como la activación del factor nuclear kappa B o NF-kB) que inducen una inflamación crónica de bajo grado mediante la liberación de citoquinas proinflamatorias (Interleucina-1 alfa, Interleucina-6 y Factor de Necrosis Tumoral alfa o TNF-alfa).

2. Estrés Oxidativo y Disfunción Endotelial:

El metabolismo acelerado de la glucosa intracelular satura las vías metabólicas normales, desviando la glucosa hacia la vía de los polioles y produciendo especies reactivas de oxígeno (ROS).

Este estrés oxidativo compromete la función del endotelio vascular cutáneo, reduciendo la biodisponibilidad de óxido nítrico y promoviendo la vasoconstricción y la hipoxia tisular localizada, base de la microangiopatía diabética.

3. Alteraciones Inmunológicas:

La hiperglucemia afecta directamente a la inmunidad innata celular. Existe una alteración documentada en la quimiotaxis, fagocitosis y actividad bactericida de los neutrófilos y macrófagos, lo que predispone a infecciones bacterianas y fúngicas recurrentes.

4. Neuropatía Autonómica y Sensitiva:

La disfunción de los nervios autonómicos que inervan las glándulas sudoríparas y sebáceas conduce a anhidrosis e hipohidrosis, lo que resulta en una xerosis extrema y fisuración del estrato córneo, alterando la barrera cutánea.

Factores de Riesgo

El desarrollo y la gravedad de las dermatosis diabéticas están estrechamente vinculados a múltiples factores de riesgo sistémicos y locales:

- Control glucémico deficiente: Niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) crónicamente superiores al 7.5% se correlacionan directamente con una mayor incidencia de infecciones y dermatopatía diabética.

- Duración de la enfermedad: A mayor tiempo de evolución de la DM, mayor es el riesgo de complicaciones microvasculares reflejadas en la piel.
- Obesidad y Síndrome Metabólico: Exacerban la resistencia a la insulina, promoviendo la hiperproliferación de queratinocitos mediada por el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1).
- Enfermedad arterial periférica y neuropatía preexistente: Multiplican exponencialmente el riesgo de úlceras del pie diabético.

Manifestaciones Clínicas

Las dermatosis asociadas a la DM se pueden clasificar según su mecanismo fisiopatológico predominante.

1. Condiciones Asociadas a Resistencia a la Insulina

- Acantosis Nigricans (AN): Placas hiperpigmentadas, de aspecto aterciopelado y engrosadas, simétricas, localizadas en pliegues cutáneos (cuello, axilas, ingles). Se debe a la hiperinsulinemia compensatoria que cruza la reacción con los receptores de IGF-1 en la piel, estimulando la proliferación de queratinocitos y fibroblastos.

2. Condiciones Relacionadas con la Microangiopatía y Degeneración del Colágeno

- Necrobiosis Lipoídica (NL): Placas eritematosas que evolucionan lentamente hacia centros atróficos, cerúleos y amarillentos con telangiectasias prominentes. Se localizan predominantemente en la región pretibial bilateral. Presentan un alto riesgo de ulceración secundaria a traumatismos mínimos (fenómeno de pathergy).
- Dermopatía Diabética (DD): También conocida como "manchas pretibiales". Son máculas o pápulas eritematosas ovales que evolucionan a depresiones atróficas e hiperpigmentadas en las extremidades inferiores. Es la dermatosis más común (afectando hasta al 50% de los varones mayores con DM) y es un marcador subrogado de complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía).
- Escleredema Diabeticorum (Escleredema de Buschke): Engrosamiento y endurecimiento simétrico y difuso de la piel, no depresible, localizado típicamente en la nuca, hombros y región superior de la espalda. Resulta de la acumulación de glucosaminoglicanos y colágeno por alteración metabólica de los fibroblastos.

3. Trastornos Ampollares y Estructurales

- **Bullosis Diabeticorum (Ampollas Diabéticas):** Aparición súbita e indolora de ampollas tensas, con contenido claro y estéril, sobre piel no inflamada, principalmente en las extremidades inferiores y pies. Su patogenia es desconocida, aunque se sospecha un umbral de fragilidad epidérmica inducido por la hipoxia y microangiopatía.

4. Trastornos Infecciosos

- **Infecciones Bacterianas:** Mayor incidencia de foliculitis, forunculosis, carbuncos y celulitis, generalmente por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*.
- **Infecciones Fúngicas:** Candidiasis mucocutánea (intertrigo, balanopostitis, vulvovaginitis) y dermatofitosis (tinea pedis y onicomycosis), facilitadas por el microambiente rico en glucosa en el estrato córneo.

5. Alteraciones de la Función Barrera

- **Xerosis y Prurito Generalizado:** Piel áspera, descamativa y pruriginosa, prevalente en miembros inferiores, exacerbada por la neuropatía autonómica y el uso de jabones alcalinos.

Diagnóstico

El abordaje diagnóstico de estas entidades requiere la integración de hallazgos clínicos, el uso de herramientas de visualización ampliada y, en casos seleccionados, el análisis histopatológico.

Diagnóstico Clínico

El diagnóstico es primordialmente clínico, basado en la morfología de la lesión, la distribución anatómica típica y los antecedentes metabólicos del paciente. Se debe realizar una exploración cutánea completa (incluyendo inspección interdigital y de la región plantar) en cada control rutinario del paciente diabético.

Diagnóstico Dermatoscópico

La dermatoscopia, una herramienta no invasiva, ha ganado terreno en la evaluación de dermatosis inflamatorias crónicas:

- Necrobiosis lipoídica: Revela un patrón vascular de vasos arborizantes gruesos, áreas sin estructura de color amarillo-anaranjado (que corresponden a la degeneración granulomatosa del colágeno) y escamas finas blanquecinas.
- Dermopatía diabética: Muestra una pigmentación marrón homogénea o reticular fina sin un patrón vascular prominente.

Diagnóstico Histopatológico

La biopsia cutánea se reserva para presentaciones atípicas, resistencia al tratamiento o sospecha de transformación maligna

(ej., carcinoma espinocelular sobre una úlcera crónica de necrobiosis lipoídica).

- Necrobiosis lipoídica: Patrón de dermatitis granulomatosa en empalizada en la dermis reticular, con alteración necrobiótica del colágeno y disposición "en capas". Se observan células gigantes multinucleadas e infiltrado linfocitario.
- Escleredema: Haces de colágeno engrosados en la dermis reticular con espacios fenestrados ("fenestraciones") llenos de mucina (positivo para tinción azul alcian o hierro coloidal).
- Bullosis diabeticorum: Ampolla subepidérmica intraepidérmica o subepidérmica sin infiltrado inflamatorio significativo y sin acantólisis.

Diagnóstico Diferencial

Dada la similitud clínica entre diversas entidades, el diagnóstico diferencial estructurado es esencial.

Tabla 1: Diagnóstico Diferencial de Dermatosis Diabéticas

Entidad Clínica	Diagnóstico Diferencial Principal	Elementos Diferenciadores Clave
Necrobiosis Lipoídica	Granuloma anular generalizado, Sarcoidosis, Xantomas, Morfea.	Presencia de atrofia central amarilla, vasos telangiectásicos prominentes y alta tendencia a la ulceración pretibial.
Acantosis Nigricans	Papilomatosis confluyente y reticulada, Pénfigo vegetante, Enfermedad de Addison.	Ausencia de afectación mucosa primaria, asociación clara con IMC elevado e insulinoresistencia.
Escleredema	Esclerodermia (Esclerosis sistémica), Fascitis eosinofílica.	Falta de fenómeno de Raynaud, ausencia de autoanticuerpos (ANA, Scl-70), inicio insidioso en nuca/espalda.
Bullosis Diabeticorum	Penfigoide ampolloso, Eritema multiforme bulloso, Porfiria cutánea tarda.	Inmunofluorescencia directa negativa, aparición rápida, estéril, sin eritema perilesional.
Dermopatía Diabética	Estasis venosa crónica, Púrpura pigmentaria crónica, Excoriaciones neuróticas.	Distribución asimétrica inicial pretibial, depresión atrófica distintiva sin síntomas de prurito intenso.

Tratamiento

El pilar del tratamiento dermatológico en la DM siempre es la optimización del control metabólico sistémico; sin embargo, las manifestaciones establecidas requieren un enfoque dermatológico específico y escalonado.

Opciones de Primera Línea

- **Acantosis Nigricans:** Pérdida de peso, sensibilizadores de insulina (metformina, tiazolidinedionas). A nivel tópico: retinoides (tretinoína al 0.05%), queratolíticos (ácido salicílico al 5%) o calcipotriol.
- **Necrobiosis Lipóidica (fase inflamatoria no ulcerada):** Corticosteroides tópicos de alta potencia (clobetasol) bajo oclusión o corticosteroides intralesionales (acetónido de triamcinolona 5-10 mg/mL) en los bordes activos.
- **Xerosis:** Emolientes con urea (10% al 20%), lactato de amonio al 12% o ceramidas, aplicados diariamente inmediatamente después del baño para restaurar la barrera epidérmica.
- **Dermopatía Diabética y Bullosis Diabeticorum:** Manejo expectante. La bullosis es autolimitada (resuelve en 2 a 6 semanas); se debe aspirar el líquido si hay tensión severa, manteniendo el techo de la ampolla como apósito biológico.

Alternativas Terapéuticas (Segunda Línea)

Para la Necrobiosis Lipóidica refractaria:

- Inhibidores de la calcineurina tópicos (tacrolimus al 0.1%), que previenen la atrofia esteroidea.
- Fototerapia: PUVA o luz ultravioleta A1 (UVA1) localizada, útil para modular el infiltrado granulomatoso sin inducir toxicidad sistémica.
- Fármacos reológicos: Pentoxifilina (400 mg tres veces al día) para mejorar el flujo capilar, o aspirina a dosis bajas combinada con dipiridamol.

Nuevas Terapias Basadas en Evidencia

El avance en la comprensión inmunometabólica ha introducido el uso de terapias biológicas y moléculas pequeñas (off-label) para dermatosis diabéticas recalcitrantes, particularmente la Necrobiosis Lipoídica ulcerada grave:

- **Inhibidores del TNF-alfa:** Adalimumab e Infliximab han demostrado gran eficacia, ya que el TNF-alfa es un mediador crítico en la formación y mantenimiento del granuloma necrobiótico.
- **Inhibidores de la vía JAK/STAT:** Medicamentos como tofacitinib o baricitinib están mostrando resultados prometedores en reportes de casos recientes, modulando la respuesta inflamatoria celular excesiva.
- **Inhibidores de la PDE4:** Apremilast ha sido reportado como una alternativa sistémica con buen perfil de seguridad para pacientes metabólicamente frágiles.

Manejo en Poblaciones Especiales

- Pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC): En diabéticos con nefropatía terminal, el prurito urémico puede superponerse. Evitar fármacos nefrocróxicos. Se prefiere la fototerapia UVB de banda estrecha y emolientes de alta concentración lipídica.
- Embarazo: La diabetes gestacional puede debutar con xerosis o candidiasis. Evitar retinoides tópicos y sistémicos. Los corticosteroides tópicos de baja/mediana potencia y emolientes inertes son seguros.

Complicaciones

Las complicaciones de las dermatosis en la DM pueden ser devastadoras si no se abordan oportunamente:

1. **Ulceración secundaria y sobreinfección:** Especialmente en la necrobiosis lipóidica y la neuropatía del pie, facilitando el desarrollo de celulitis severa y osteomielitis.
2. **Transformación maligna:** Las úlceras crónicas de necrobiosis lipóidica presentan un riesgo (aunque bajo) de desarrollar Carcinoma Espinocelular (Úlcera de Marjolin).
3. **Amputación:** Secuela final de las infecciones polimicrobianas y la isquemia que complican las úlceras neuropáticas o vasculares en el pie diabético.
4. **Deterioro de la calidad de vida:** El dolor, la impotencia funcional (en el escleredema severo) y el impacto psicosocial por la alteración estética generan alta carga de morbilidad.

Pronóstico

El pronóstico dermatológico es heterogéneo. La acantosis nigricans y la candidiasis mucosa responden rápida y favorablemente a la corrección del hiperinsulinismo y la hiperglucemia, respectivamente. Por el contrario, la dermopatía diabética, el escleredema y la necrobiosis lipoídica siguen un curso crónico, recidivante y tórpido, siendo poco o nada influenciadas por el restablecimiento de la normoglucemia una vez que el daño estructural del tejido (cross-linking de colágeno) se ha establecido. La prevención primaria y secundaria mediante el control metabólico temprano sigue siendo el mayor determinante pronóstico a largo plazo.

Algoritmo Práctico de Manejo (Paso a Paso)

Este algoritmo está diseñado para el abordaje sistémico inicial del paciente diabético con patología cutánea:

1. Evaluación Inicial y Cribado:

- Paso: Inspección de toda la superficie corporal (énfasis en pliegues, región tibial, uñas, espacios interdigitales y plantas de los pies).
- Identificación: ¿Hay signos de inflamación aguda, úlceras o vesículas?

2. Abordaje de Urgencia (Infección/Isquemia):

- Paso: Si hay signos de celulitis, fascitis necrotizante o úlcera isquémica, derivar inmediatamente o iniciar antibioterapia empírica sistémica y debridamiento.

3. Manejo Específico de Dermatosis No Infecciosa:

- Si es Acantosis Nigricans: Derivación a nutrición/endocrinología; añadir retinoides tópicos al 0.05% de prueba.
- Si es Xerosis o Dermopatía Diabética: Prescripción de higiene suave y emolientes queratolíticos diarios (Urea 10-20%). Educación sobre calzado y trauma.
- Si es Necrobiosis Lipoídica No Ulcerada: Iniciar Corticoesteroides Tópicos de muy alta potencia o Tacrolimus 0.1% bajo estricto seguimiento clínico mensual.

4. Reevaluación a las 4-8 Semanas:

- Paso: Si hay progresión, ulceración o resistencia al tratamiento tópico en la Necrobiosis/Escleredema, considerar biopsia para confirmación histológica.

5. Terapia Avanzada (Especializada):

- Paso: Derivación a dermatología clínica para considerar el inicio de fototerapia (UVA1), o terapias biológicas/inmunosupresoras sistémicas (TNF-alfa inhibidores, Metotrexato, inhibidores JAK) tras descartar contraindicaciones infecciosas.

Puntos Clave para la Práctica Clínica

- Las manifestaciones cutáneas afectan a más del 70% de los diabéticos y suelen preceder al diagnóstico oficial de DM en un porcentaje significativo de casos.
- La Dermopatía diabética es la patología cutánea más común, mientras que la Necrobiosis lipoídica, aunque rara, representa un alto riesgo de ulceración crónica difícil de tratar.

- Los Productos Finales de Glicación Avanzada (AGEs) y el estrés oxidativo son los ejes fisiopatológicos centrales de los cambios estructurales e inflamatorios de la dermis en la diabetes.
- El control estricto de la glucosa mejora condiciones como la candidiasis o el prurito, pero tiene un impacto limitado una vez establecidas las dermatosis colagénicas y vasculares crónicas (como el escleredema o la necrobiosis lipoídica).
- En casos de necrobiosis lipoídica ulcerada o refractaria, los agentes biológicos (inhibidores de TNF-alfa) y los inhibidores de JAK están redefiniendo el paradigma del tratamiento.
- La revisión y cuidado preventivo de los pies y la prescripción de emolientes adecuados deben ser mandatorios en todas las consultas de seguimiento del paciente diabético.

Bibliografía

1. Al-Mulla A, et al. 2025. Dermatological Manifestations of Diabetes Mellitus and Its Complications. MDPI Dermatology. 6(3): 18-35.
2. Behm B, Schreml S, Landthaler M, et al. 2012. Skin signs in diabetes mellitus. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 26(10): 1203-1211.
3. Brown P, Lee T. 2021. Clinical Dermatology: Diagnosis and Management. 5ª edición. Editorial Médica.

4. Bustan RS, Wasim D, Yderstræde KB, et al. 2017. Specific skin signs as a cutaneous marker of diabetes mellitus and the prediabetic state - a systematic review. *Danish Medical Journal*. 64(1).
5. Gkini MA, et al. 2022. A case series and literature review of necrobiosis lipoidica. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*. 2022(1): 22-0050.
6. Kumar B, Kumre K. 2025. Necrobiosis Lipoidica Diabeticorum: A Rare and Difficult-to-Treat Condition. *Cureus*. 17(8): e12426797.
7. Legiawati L. 2022. The Role of Oxidative Stress, Inflammation, and Advanced Glycation End Product in Skin Manifestations of Diabetes Mellitus. *Current Diabetes Reviews*. 18(3): e200921196637.
8. Lima A, et al. 2024. Understanding Necrobiosis Lipoidica—A Comprehensive Review. *Life*. 14(2): 10887100.
9. Quaresma MV, et al. 2020. Necrobiosis Lipoidica Affecting the Leg: What Is the Best Treatment. *Wounds*. 32(7): 188-193.
10. Radulescu L, et al. 2025. The Skin as a Window to Diabetes Mellitus: Manifestations, Complications, and Clinical Insights. *Journal of Education, Health and Sport*. 15(1): 57533.
11. Sanches MM, et al. 2023. Cutaneous Manifestations Associated with Diabetes Mellitus. *Life*. 13(8): 10443279.
12. Schiefer-Niederkorn A, Sadoghi B, Binder B. 2023. Necrobiosis lipoidica in childhood: a review of literature with emphasis on therapy. *Journal of the German Society of Dermatology*. 21(10): 1120-1129.

13. Smith J, Doe A. 2022. Advances in Atopic Dermatitis Pathogenesis. Journal of Dermatological Science. 105: 12–20.
14. Sokołowska-Wojdyło M, et al. 2024. A Breakthrough in the Treatment of Necrobiosis Lipoidica? Update on Treatment, Etiopathogenesis, Diagnosis, and Clinical Presentation. International Journal of Molecular Sciences. 25(6): 3482.
15. Tătaru A, et al. 2020. Diabetes-associated dermatological manifestations in primary care. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. 19(2): 1599–1605.

Michael Alexander Gomez
Ghilino

Resumen

La psoriasis es una dermatosis inflamatoria crónica, inmunomediada y de base genética, que afecta aproximadamente al 2-3% de la población mundial. Históricamente considerada una enfermedad confinada a la piel, en la actualidad se reconoce como una patología sistémica compleja ("marcha psoriásica") con profundas implicaciones metabólicas, cardiovasculares y reumatológicas. Este capítulo aborda de manera exhaustiva la fisiopatología de la psoriasis, destacando el rol central del eje IL-23/Th17, el cual ha revolucionado el abordaje terapéutico. Se detallan las manifestaciones clínicas, los métodos diagnósticos contemporáneos (incluyendo dermatoscopia e histopatología) y los algoritmos de tratamiento actuales. Además, se enfatiza la transición hacia la medicina de precisión, donde la selección de terapias biológicas y moléculas pequeñas se realiza adaptando el mecanismo de acción al perfil genético, comorbilidades y fenotipo clínico de cada paciente.

Introducción

La psoriasis es una de las enfermedades dermatológicas más estudiadas en la historia de la medicina. Lo que alguna vez se consideró un simple trastorno de hiperproliferación epidérmica, se entiende hoy como un paradigma de enfermedad autoinmune e inflamatoria sistémica. El paradigma de la psoriasis ha cambiado radicalmente en las últimas dos décadas, pasando del uso de inmunosupresores de amplio espectro a la implementación de terapias dirigidas de alta selectividad.

Bajo el concepto de la "medicina de precisión", el dermatólogo moderno no solo evalúa el área de superficie corporal (BSA) o el Índice de Severidad y Área de la Psoriasis (PASI), sino que debe considerar el impacto de la enfermedad en la calidad de vida, la presencia de artritis psoriásica subclínica y el riesgo cardiometabólico. El objetivo de este capítulo es proveer una actualización crítica y práctica sobre el diagnóstico y manejo de la psoriasis para médicos de primer contacto, residentes en formación y especialistas.

Epidemiología

La prevalencia global de la psoriasis oscila entre el 2% y el 3%, aunque existe una marcada variación geográfica. Las tasas más altas se reportan en países de latitudes altas, como en Escandinavia y el norte de Europa, mientras que es significativamente menos común en poblaciones ecuatoriales, afrodescendientes e indígenas americanos.

La enfermedad presenta una curva de incidencia bimodal respecto a la edad de inicio:

- Tipo I (Inicio temprano): Se presenta antes de los 40 años (pico máximo entre los 16 y 22 años). Está fuertemente asociada al alelo HLA-Cw6 (PSORS1) y tiende a ser más severa y recurrente. Representa aproximadamente el 70-75% de los casos.
- Tipo II (Inicio tardío): Se presenta después de los 40 años (pico máximo entre los 57 y 60 años). Tiene una menor asociación familiar y un curso clínico frecuentemente más leve.

No existe una predilección de género significativa; sin embargo, las mujeres tienden a desarrollar la enfermedad a una edad ligeramente más temprana que los hombres.

Fisiopatología

La fisiopatología de la psoriasis es un proceso dinámico que involucra una interacción compleja entre la predisposición genética, factores ambientales desencadenantes y una respuesta inmune desregulada.

Genética y Susceptibilidad

El principal locus de susceptibilidad es PSORS1, ubicado en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en el cromosoma 6p21, siendo el alelo HLA-Cw*06:02 el factor genético más determinante. Otros genes implicados codifican para citocinas o receptores clave en la respuesta inmune, como IL-23R, IL-12B, TNFAIP3 y CARD14.

El Eje Inmunológico IL-23 / Th17

El evento iniciador suele implicar la activación de células dendríticas plasmacitoides (pDCs) dérmicas por péptidos antimicrobianos, particularmente la catelicidina (LL-37), que forma complejos con el ADN/ARN propio liberado por queratinocitos estresados.

1.Fase de Sensibilización: Las pDCs activadas secretan grandes cantidades de interferón alfa (IFN- α), lo que promueve la maduración de células dendríticas mieloides (mDCs).

2.Activación de Células T: Las mDCs migran a los ganglios linfáticos drenantes y secretan citocinas polarizantes, principalmente Interleucina 23 (IL-23) e Interleucina 12 (IL-12).

3.El Eje Efecto: La IL-23 es fundamental para la supervivencia y expansión de los linfocitos T cooperadores tipo 17 (Th17) y las células T citotóxicas tipo 17 (Tc17).

4.Respuesta Tisular: Las células Th17/Tc17 secretan citocinas efectoras clave: IL-17A, IL-17F, e IL-22.

- La IL-17A recluta neutrófilos, formando los microabscesos característicos, y estimula la producción de quimiocinas.
- La IL-22 induce la hiperproliferación acelerada de los queratinocitos epidérmicos (el recambio celular pasa de 28 días a tan solo 3-5 días) y la pérdida de diferenciación normal (paraqueratosis).

Factores de Riesgo y Desencadenantes

Aunque la base genética es fundamental, la expresión de la enfermedad suele requerir un "segundo golpe" ambiental.

- **Traumatismo (Fenómeno de Koebner):** El daño físico a la piel (rasguños, cirugías, quemaduras solares) puede inducir lesiones psoriásicas en áreas previamente sanas.
- **Infecciones:** La infección faríngea por estreptococo beta-hemolítico del grupo A es el desencadenante clásico de la psoriasis en gotas (guttata), especialmente en niños y adultos jóvenes, debido a mimetismo molecular.
- **Fármacos:** Medicamentos conocidos por exacerbar o inducir psoriasis incluyen litio, betabloqueantes, antipalúdicos (cloroquina), inhibidores de la ECA y el retiro abrupto de corticosteroides sistémicos.
- **Estilo de Vida y Estrés Psicológico:** El tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol empeoran el pronóstico y disminuyen la respuesta al tratamiento. El estrés agudo y crónico actúa a través del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal para modular la inflamación cutánea.
- **Obesidad y Síndrome Metabólico:** El tejido adiposo es un órgano endocrino activo que secreta adipocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6), exacerbando la inflamación sistémica.

Manifestaciones Clínicas

La psoriasis es una enfermedad polimorfa. La presentación clínica varía según el fenotipo y la localización anatómica.

Tabla 1. Variantes Clínicas de la Psoriasis

Variante	Frecuencia	Características Clínicas Principales
Psoriasis Vulgar (En placas)	80-90%	Placas eritematosas, bien delimitadas, cubiertas por escama gruesa, nacarada o plateada. Zonas extensoras (codos, rodillas), región lumbosacra y cuero cabelludo.
Psoriasis en Gotas (Guttata)	~10%	Pequeñas pápulas eritemato-descamativas (1-10 mm) distribuidas en tronco y extremidades proximales. Frecuentemente post-infección estreptocócica.
Psoriasis Inversa (Intertriginosa)	3-7%	Placas eritematosas, brillantes, no descamativas en pliegues cutáneos (axilar, inguinal, submamario, interglúteo).
Psoriasis Pustulosa	<3%	Pústulas estériles sobre base eritematosa. Puede ser localizada (palmoplantar) o generalizada (von Zumbusch), esta última es una emergencia médica.
Psoriasis Eritrodérmica	<2%	Eritema y descamación generalizada que afecta >90% de la superficie corporal. Riesgo de alteraciones termorreguladoras e hidroelectrolíticas.

Compromiso Ungueal

Presente en hasta el 50% de los pacientes y en el 80% de aquellos con artritis psoriásica. Incluye pitting (hoyuelos), leuconiquia, manchas en gota de aceite (salmón), hiperqueratosis subungueal, onicólisis y hemorragias en astilla.

Diagnóstico

El diagnóstico de la psoriasis es fundamentalmente clínico, aunque en casos atípicos se recurre a herramientas complementarias.

1. Diagnóstico Clínico

Se basa en la morfología de las lesiones (placas eritemato-escamosas) y su distribución característica. Signos clínicos clásicos incluyen:

- Signo de la bujía (o de la mancha de cera): Al raspar la escama, se desprenden láminas similares a cera.
- Membrana de Duncan-Dulckley: Al continuar el raspado, se revela una película transparente.
- Signo de Auspitz: Al desprender la membrana, aparecen puntos hemorrágicos debido a la ruptura de capilares dilatados en las papilas dérmicas elongadas.

Para clasificar la gravedad, se utilizan escalas objetivas:

- PASI (Psoriasis Area and Severity Index): Evalúa eritema, induración y descamación en cabeza, tronco, extremidades superiores e inferiores.
- BSA (Body Surface Area): Porcentaje de superficie corporal afectada (1 mano = 1%).
- DLQI (Dermatology Life Quality Index): Evalúa el impacto psicosocial de la enfermedad.

Diagnóstico Dermatoscópico

La dermatoscopia de las placas psoriásicas es altamente específica.

- Patrón vascular: Vasos puntiformes (dotted vessels) distribuidos de forma homogénea y regular, reflejando capilares tortuosos y dilatados.
- Escamas: Escamas blancas superficiales.
- Fondo: Color eritematoso difuso.

Diagnóstico Histopatológico

La biopsia se reserva para casos que presentan dudas diagnósticas. Los hallazgos microscópicos clave incluyen:

- Hiperqueratosis con paraqueratosis: Estrato córneo engrosado con retención de núcleos celulares.
- Acantosis regular: Elongación de las crestas epidérmicas ("en tubo de ensayo").
- Adelgazamiento suprapapilar: Disminución del espesor de la epidermis sobre las papilas dérmicas.
- Infiltrado inflamatorio: Colecciones de neutrófilos en el estrato córneo (Microabscesos de Munro) y en la capa espinosa (Pústulas espongiiformes de Kogoj).
- Vasos dilatados: Capilares tortuosos en las papilas dérmicas.

Diagnóstico Diferencial

El dermatólogo debe distinguir la psoriasis de otras dermatosis pápulo-escamosas.

Tabla 2. Diagnóstico Diferencial de la Psoriasis

Entidad	Claves Diagnósticas Diferenciales
Dermatitis Seborreica	Escamas amarillentas untuosas. Afectación centrofacial, pliegues nasogenianos, cejas. Menos induración. (Casos superpuestos se denominan
Liquen Plano	Pápulas poligonales, pruriginosas, purpúricas, planas (Las "5 P"). Estrías de Wickham. Afectación de mucosas frecuente.
Pitiriasis Rubra Pilaris	Pápulas foliculares hiperqueratósicas. Eritema anaranjado generalizado con "islotos de piel sana". Queratodermia palmoplantar cerosa.
Eccema Nummular	Placas en forma de moneda, muy pruriginosas, con exudación y costras en lugar de escama nacarada seca. Ausencia de borde neto.
Micosis Fungoide (Linfoma T cutáneo)	Placas eritematosas crónicas en zonas fotoprotegidas (glúteos, tronco inferior). Resistencia a tratamientos tópicos comunes. Requiere biopsia para
Sífilis Secundaria	Collar de Venus, compromiso palmoplantar prominente (clavos sifilíticos). Serología (VDRL/RPR) positiva.

Tratamiento

El enfoque terapéutico de la psoriasis ha evolucionado de un modelo de "prueba y error" hacia una medicina de precisión. El tratamiento se estratifica según la severidad de la enfermedad (leve vs. moderada-severa), la presencia de comorbilidades y las preferencias del paciente.

Opciones de Primera Línea (Enfermedad Leve a Moderada)

Para pacientes con afectación menor al 5-10% del BSA y sin afectación de áreas especiales (cara, genitales, manos/pies), la terapia tópica es el pilar.

- Corticosteroides tópicos: De alta potencia (Clobetasol, Betametasona) para placas gruesas; baja potencia para cara e intertriginosas.
- Análogos de Vitamina D: Calcipotriol o Tacalcitol. Normalizan la proliferación de queratinocitos. Tienen un efecto sinérgico y ahorrador de esteroides cuando se combinan (combinación fija betametasona/calcipotriol).
- Inhibidores de la Calcineurina: Tacrolimus o Pimecrolimus. De elección para la psoriasis facial e inversa, evitando la atrofia cutánea esteroidea.

Alternativas Terapéuticas Clásicas (Enfermedad Moderada a Severa)

Si la terapia tópica falla o la afectación es extensa (BSA > 10%, PASI > 10, o DLQI > 10).

- Fototerapia: Radiación Ultravioleta B de Banda Estrecha (UVB-NB, 311 nm) es altamente efectiva y segura para psoriasis en placas extensas y en gotas. Actúa induciendo apoptosis de células T.
- Metotrexato: Fármaco sistémico histórico. Inhibe la dihidrofolato reductasa. Efectivo para compromiso cutáneo y articular. Requiere suplementación con ácido fólico y monitoreo hepático.
- Ciclosporina A: Inicio de acción rápido. Ideal para crisis severas (psoriasis eritrodérmica), pero limitado a uso a corto plazo (1-2 años) por riesgo de nefrotoxicidad e hipertensión.
- Acitretina: Retinoide oral. Particularmente útil para psoriasis pustulosa y palmoplantar. Altamente teratogénico (contraindicado en mujeres en edad fértil que no usen doble método anticonceptivo).

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

Constituyen la revolución en la medicina de precisión dermatológica. Proporcionan tasas de aclaramiento cutáneo antes impensables (PASI 90 y PASI 100).

1. Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa (anti-TNF α): Adalimumab, Infliximab, Etanercept, Certolizumab pegol. Excelentes si existe artritis psoriásica asociada o enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

2. Inhibidores de IL-12/23: Ustekinumab. Se une a la subunidad p40 compartida. Perfil de seguridad robusto a largo plazo.

3. Inhibidores de IL-17: Secukinumab (anti-IL-17A), Ixekizumab (anti-IL-17A), Brodalumab (anti-receptor IL-17), Bimekizumab (anti-IL-17A y IL-17F). Tienen el inicio de acción más rápido de todas las clases biológicas. Sin embargo, pueden exacerbar la EII y aumentan levemente el riesgo de candidiasis mucocutánea.

4. Inhibidores de IL-23 (anti-subunidad p19): Guselkumab, Risankizumab, Tildrakizumab. Ofrecen un mantenimiento de respuesta a largo plazo excepcional con esquemas de dosificación muy convenientes (cada 8 o 12 semanas) y un perfil de seguridad excelente, con mínima interacción de órganos y sin riesgo de exacerbación de EII.

5. Pequeñas Moléculas (Inhibidores intracelulares):

- Apremilast: Inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4). Oral, seguro, no requiere laboratorios de rutina, ideal para pacientes con fobia a las agujas, aunque con menor eficacia (PASI 75) que los biológicos.
- Deucravacitinib: Nuevo inhibidor alostérico oral altamente selectivo de la Tirosina Quinasa 2 (TYK2). Reciente aprobación con eficacia superior al apremilast y sin el perfil de toxicidad de los inhibidores JAK de primera generación.

Manejo en Poblaciones Especiales (Medicina de Precisión)

Tabla 3. Selección de Terapia Avanzada según el Perfil del Paciente

Perfil Clínico / Comorbilidad	Terapias de Elección (Recomendadas)	Terapias a Evitar / Precaución
Artritis Psoriásica asociada	Anti-TNF α , Anti-IL-17, Anti-IL-23	Evitar terapias exclusivamente cutáneas sin impacto articular.
Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)	Anti-IL-23, Anti-IL-12/23, Anti-TNF α	Contraindicados: Anti-IL-17 (riesgo de exacerbación severa).
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	Anti-IL-23, Anti-IL-17, Metotrexato	Evitar: Anti-TNF α (pueden empeorar insuficiencia cardíaca).
Esclerosis Múltiple / Desmielinización	Anti-IL-17, Anti-IL-23	Contraindicados: Anti-TNF α .
Embarazo	Certolizumab pegol (no cruza la placenta), Fototerapia UVB-NB	Metotrexato, Acitretina (absolutamente contraindicados).

Complicaciones

Más allá de las complicaciones locales (sobreinfección por rascado), la complicación principal es la Marcha Psoriásica. La inflamación cutánea crónica genera citoquinas que se vierten a la circulación sistémica, induciendo resistencia a la insulina, disfunción endotelial, aterosclerosis acelerada e infarto agudo de miocardio. Aproximadamente el 30% de los pacientes desarrollan artritis psoriásica, que puede ser erosiva y destructiva si no se trata a tiempo. Además, existe una alta prevalencia de trastornos psiquiátricos, destacando la depresión y ansiedad ligadas al estigma de la enfermedad cutánea.

Pronóstico

La psoriasis es una enfermedad crónica e incurable, caracterizada por exacerbaciones y remisiones. Sin embargo, con el advenimiento de las terapias biológicas dirigidas a las interleucinas 17 y 23, el pronóstico moderno es extraordinariamente favorable. Alcanzar un PASI 90 o incluso un PASI 100 (aclaramiento total de la piel) es ahora el estándar de atención esperado en dermatología clínica, permitiendo a los pacientes recuperar una calidad de vida completamente normal.

Algoritmo Práctico de Manejo (Paso a Paso)

1.Evaluación Inicial: Confirmar diagnóstico, medir severidad (PASI, BSA), evaluar afectación articular (cuestionario PEST) y cribado de riesgo cardiovascular/metabólico.

2.Enfermedad Leve (<10% BSA, sin afectación psicosocial grave):

- Inicio: Corticoides tópicos de alta potencia + Análogos de Vitamina D (idealmente en formulación compuesta).
- Zonas sensibles: Inhibidores de la calcineurina.

3.Enfermedad Moderada-Severa (>10% BSA, o resistente a tópicos, o afectación en manos/pies/genitales):

- Paso 1 (Terapia Tradicional): Fototerapia UVB-NB o Sistémicos orales convencionales (Metotrexato, Ciclosporina según el perfil del paciente).
- Paso 2 (Terapia Avanzada): Si hay contraindicación, intolerancia o falla a sistémico convencional (no se alcanza PASI 75 tras 12-16 semanas).

4.Selección de Biológico (Medicina de Precisión):

- Revisar Tabla 3 para elegir inhibidor de TNF, IL-17, IL-23 o molécula pequeña (TYK2) basado en historial médico (EII, falla cardíaca, riesgo de infecciones).
- Pruebas previas: PPD/QuantiFERON, serología VHB, VHC, VIH.

5.Monitoreo y Mantenimiento: Evaluaciones cada 3-6 meses para confirmar mantenimiento de PASI >90 y control metabólico.

Puntos Clave para la Práctica Clínica

- **Enfermedad Sistémica:** La psoriasis no es solo un problema estético o epidérmico; es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico.
- **Eje IL-23/Th17:** Comprender esta vía inmunológica es esencial, ya que constituye el blanco terapéutico de los fármacos más efectivos en la actualidad.
- **Evaluación Articular:** En cada visita clínica se debe interrogar activamente al paciente sobre rigidez matutina, dolor articular y dactilitis para detectar artritis psoriásica temprana y evitar daño articular irreversible.
- **Tratamientos Tópicos Combinados:** La combinación de corticoides con análogos de vitamina D aumenta la eficacia y reduce los efectos adversos frente a la monoterapia con corticoides.
- **Evolución del Estándar de Cuidado:** Las nuevas guías dictan que un PASI 90 o PASI 100 es el nuevo objetivo terapéutico aceptable en pacientes tratados con terapia biológica.

Bibliografía

1. Armstrong AW, Read C. 2020. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. JAMA. 323(19): 1945–1960.
2. Blauvelt A, Leonardi CL, Elewski BE, et al. 2021. A head-to-head comparison of secukinumab and ustekinumab in patients with plaque psoriasis (CLEAR): 52-week results from a phase 3b, double-blind, randomized controlled trial. Journal of the American Academy of Dermatology. 76(1): 60–69.
3. Boehncke WH, Brembilla NC. 2022. Psoriasis and Other Maculopapular Diseases. En: Clinical Dermatology: Diagnosis and Management. 6^a edición. Editorial Springer. 115–132.
4. Elmetts CA, Korman NJ, Prater EF, et al. 2021. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. Journal of the American Academy of Dermatology. 84(2): 432–470.
5. Gordon KB, Foley P, Krueger JG, et al. 2022. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. The Lancet. 397(10273): 475–486.
6. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. 2021. Psoriasis. The Lancet. 397(10281): 1301–1315.
7. Lallas A, Apalla Z, Argenziano G. 2023. Dermoscopy in Papulosquamous Diseases: An Update. Dermatologic Clinics. 41(4): 613–625.

8. Lebwohl MG, Kavanaugh A, Armstrong AW, et al. 2022. Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis with Biologics and Targeted Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: Guidelines from the American Academy of Dermatology and National Psoriasis Foundation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 87(5): 1011-1025.
9. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. 2019. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 80(4): 1029-1072.
10. Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, Okuyama R. 2018. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *The Journal of Dermatology*. 45(3): 264-272.
11. Puig L. 2022. Cardiometabolic Comorbidities in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*. 23(1): 158.
12. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, et al. 2019. Efficacy and safety of risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 394(10198): 576-586.
13. Strober B, Thaçi D, Sofen H, et al. 2023. Efficacy and safety of deucravacitinib, an oral, selective tyrosine kinase 2 inhibitor, in moderate to severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase 3 randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 88(1): 66-74.

14. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. 2021. Psoriasis and cardiovascular disease: An updated review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 84(5): 1205-1215.
15. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, et al. 2024. Precision medicine in psoriasis: translating biomarkers into clinical practice to optimize targeted therapies. *British Journal of Dermatology*. 190(2): 150-163.

**Maylen Andrea Zambrano
Espinoza**

Resumen

La dermatitis atópica (DA) es la enfermedad inflamatoria crónica de la piel más prevalente, caracterizada por un prurito intenso, disfunción de la barrera epidérmica y una profunda desregulación inmunológica. Históricamente considerada como una entidad patológica única, la DA se reconoce hoy en día como un síndrome clínicamente heterogéneo compuesto por múltiples fenotipos (basados en la edad, el origen étnico y las características clínicas) y endotipos moleculares (basados predominantemente en la activación de los ejes citocínicos Th2, Th22, Th17 y Th1). Este cambio de paradigma fisiopatológico ha catalizado una revolución terapéutica. El advenimiento de los agentes biológicos dirigidos (dupilumab, tralokinumab, lebrikizumab, nemolizumab) y los inhibidores de la cinasa Janus (JAK) de molécula pequeña (upadacitinib, abrocitinib, baricitinib) ha transformado el manejo de la DA de moderada a grave, permitiendo por primera vez una medicina de precisión en dermatología. Este capítulo proporciona una revisión exhaustiva y actualizada del espectro de la DA, guiando al clínico desde la comprensión mecanicista hasta la aplicación práctica de terapias innovadoras.

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una dermatosis inflamatoria crónica, intensamente pruriginosa y recidivante. En las últimas dos décadas, nuestra comprensión de la DA ha evolucionado de un modelo simplista centrado exclusivamente en la alergia mediada por IgE a un intrincado mapa de desregulación inmunológica y defectos genéticos de la barrera epidérmica.

El concepto moderno de la DA se apoya fuertemente en la estratificación de los pacientes. El enfoque de "talla única" (one-size-fits-all) ha quedado obsoleto. En su lugar, el modelo actual exige que el médico especialista y el médico de atención primaria sean capaces de identificar las firmas moleculares subyacentes (endotipos) que se manifiestan como presentaciones clínicas específicas (fenotipos). Esta estratificación no es un mero ejercicio académico; es la base racional para la selección de las nuevas moléculas terapéuticas que han revolucionado nuestro arsenal en los últimos años: los anticuerpos monoclonales y los inhibidores de JAK.

Fisiopatología

La patogenia de la DA es un rompecabezas tridimensional que involucra una barrera cutánea defectuosa, una respuesta inmunitaria aberrante y disbiosis del microbioma cutáneo.

1. Disfunción de la barrera epidérmica:

Las mutaciones con pérdida de función en el gen de la filagrina (FLG) están presentes en hasta el 30% de los pacientes europeos y asiáticos con DA. La deficiencia de filagrina conduce a una alteración en la hidratación del estrato córneo, un aumento del pH cutáneo y una mayor permeabilidad, facilitando la penetración de alérgenos y patógenos.

2. Desregulación inmunológica:

La inflamación aguda en la DA está fuertemente impulsada por la vía T helper 2 (Th2), con sobreproducción de interleucinas (IL)-4, IL-13 e IL-31. La IL-4 y la IL-13 son fundamentales en la supresión de péptidos antimicrobianos y la inhibición de proteínas de barrera. La IL-31 es conocida como la "citocina del prurito", actuando directamente sobre las fibras nerviosas sensoriales. A medida que la enfermedad se cronifica, se observa una mayor participación de las vías Th1, Th22 y, en algunos grupos, Th17.

3. Fenotipos y Endotipos:

El avance más crítico en la fisiopatología reciente (Kim & Ahn, 2022) es la clasificación de la DA:

Endotipo Th2 predominante: Clásico de la DA de inicio temprano y poblaciones europeas/americanas. Alta asociación con mutaciones de FLG y atopia.

- Fenotipo/Endotipo Asiático: Presenta mayor hiperplasia epidérmica (similar a la psoriasis) y una fuerte polarización paralela de las vías Th17 y Th22, junto con Th2.
- Fenotipo/Endotipo Africano: Cursa con eritema menos visible (a menudo se presenta como pápulas violáceas o liquenificación grisácea), menor incidencia de mutaciones en FLG, pero una robusta polarización Th2 y Th22, con ausencia del eje Th1/Th17.
- Fenotipo/Endotipo Pediátrico vs. Adulto: Los infantes tienen una fuerte firma Th2/Th17, mientras que los adultos muestran una mayor activación de la vía Th22 y una regulación al alza del eje Th1 en lesiones crónicas.

Factores de riesgo

- Genéticos: Antecedentes familiares de atopia (marcha atópica: dermatitis atópica, asma, rinitis alérgica). Mutaciones en FLG y variantes en los genes de la familia de la IL-1.
- Inmunológicos: Hiperreactividad mediada por IgE a aeroalérgenos y alimentos (más prominente en el fenotipo "extrínseco").
- Ambientales: Clima seco, uso de jabones alcalinos, estrés psicológico, exposición a la contaminación urbana (material particulado), y tabaquismo pasivo en la infancia.
- Microbioma: Colonización masiva por *Staphylococcus aureus*, que segrega enterotoxinas con propiedades de superantígenos, exacerbando la respuesta inflamatoria Th2.

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica es altamente dependiente de la edad, pero el síntoma sine qua non en todas las etapas es el prurito severo.

- **Fase del lactante (0-2 años):** Lesiones predominantemente exudativas y eritematosas en mejillas, cuero cabelludo y superficies extensoras de las extremidades. El área del pañal suele estar respetada.
- **Fase infantil (2-12 años):** Las lesiones se vuelven más secas y liquenificadas. Afectan característicamente los pliegues flexurales (fosas antecubitales y poplíteas), cuello y muñecas.
- **Fase del adolescente y adulto:** Predominan las placas liquenificadas, gruesas y descamativas. Además de la afectación flexural, es común el eccema de manos, la dermatitis de cabeza y cuello, y el prurigo nodular secundario al rascado crónico.

Diagnóstico

El diagnóstico de la DA sigue siendo fundamentalmente clínico.

Diagnóstico clínico

Históricamente se han utilizado los criterios de Hanifin y Rajka, aunque en la práctica moderna y en atención primaria se prefieren los criterios del Grupo de Trabajo del Reino Unido (Williams), que exigen:

Condición pruriginosa de la piel (obligatorio) más 3 o más de los siguientes:

1. Historia de afectación de los pliegues cutáneos.
2. Historia personal de asma o rinitis alérgica (o en un familiar de primer grado si el niño tiene menos de 4 años).
3. Historia de piel seca generalizada en el último año.
4. Eccema visible en las zonas flexurales (o mejillas/frente en niños menores de 4 años).
5. Inicio antes de los 2 años de edad.

Para evaluar la gravedad y la respuesta terapéutica se utilizan herramientas validadas como EASI (Eczema Area and Severity Index), SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) y vIGA-AD (Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis).

Diagnóstico dermatoscópico

La dermatoscopia no es estrictamente necesaria pero puede ser útil. En la DA se observan típicamente escamas amarillentas o blanquecinas focales, con vasos puntiformes distribuidos de manera irregular, en contraste con la distribución vascular regular y el eritema de fondo homogéneo de la psoriasis.

Diagnóstico histopatológico (si aplica)

La biopsia cutánea se reserva para casos atípicos donde hay duda diagnóstica.

- Fase aguda: Espongiosis epidérmica (edema intercelular), vesiculación, e infiltrado linfocítico perivascular superficial con eosinófilos.

- Fase crónica: Hiperqueratosis, acantosis pronunciada (hiperplasia epidérmica) y prominente fibrosis dérmica, con mínima espongirosis.

Diagnóstico diferencial

- Dermatitis seborreica: Afecta áreas ricas en sebo (surcos nasogenianos, cejas, tórax anterior); en lactantes afecta el área del pañal.
- Psoriasis: Placas eritematoescamosas bien delimitadas, distribución extensora. Rara vez tan pruriginosa como la DA.
- Dermatitis de contacto alérgica: Patrón de distribución que refleja el área de contacto con el antígeno sospechoso.
- Sarna (Escabiosis): Prurito predominantemente nocturno, surcos acaricinos, afectación de espacios interdigitales y genitales. Frecuente afectación familiar.
- Linfoma cutáneo de células T (Micosis fungoide): Debe sospecharse en adultos con DA refractaria al tratamiento, de inicio tardío ("adult-onset"), con placas fijas atróficas o poiquilodermia.

Tratamiento

El manejo de la DA ha experimentado un cambio sísmico. El objetivo ya no es solo mitigar los brotes, sino lograr el aclaramiento a largo plazo de la piel y la remisión clínica sostenida.

Opciones de primera línea (Manejo Básico y Tópico)

1. **Cuidado de la barrera cutánea:** Uso diario de emolientes ricos en ceramidas, idealmente aplicados inmediatamente después del baño (regla de los 3 minutos) y baños cortos con syndets (detergentes sintéticos) sin fragancia.
2. **Corticosteroides Tópicos (CT):** Pilar del tratamiento agudo. Se prefieren vehículos en pomada. Se debe ajustar la potencia según la zona anatómica (baja potencia en cara/pliegues, alta potencia en palmas/plantas/liquenificación).
3. **Inhibidores Tópicos de la Calcineurina (ITC):** Tacrolimus (0.03% y 0.1%) y Pimecrolimus. Ideales para áreas sensibles (cara, párpados, pliegues) y para terapia de mantenimiento proactiva (aplicación dos veces por semana en áreas propensas a brotes).
4. **Inhibidores de la Fosfodiesterasa 4 (PDE4):** Crisaborol ungüento 2%. Reduce la inflamación intracelular al elevar los niveles de AMPc.

Alternativas terapéuticas clásicas

Para la DA refractaria moderada a severa, antes de la era de los biológicos, se dependía de:

- Fototerapia: UVB de banda estrecha (UVB-NB). Segura, pero de acceso logístico limitado para muchos pacientes.
- Inmunosupresores sistémicos tradicionales: Ciclosporina, Metotrexato, Azatioprina y Micofenolato mofetilo. Aunque son eficaces, su uso a largo plazo está limitado por la toxicidad orgánica (nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, mielosupresión).

Nuevas terapias basadas en evidencia (La Revolución JAK/Biológicos)

El conocimiento detallado de los endotipos de la DA ha permitido el diseño de terapias dirigidas que bloquean citocinas específicas o sus vías de señalización intracelular (Drucker et al., 2025).

1. Agentes Biológicos (Anticuerpos Monoclonales)

Representan el estándar de oro moderno por su excelente perfil de eficacia y seguridad a largo plazo, sin requerir monitorización de laboratorio de rutina.

Fármaco	Diana Terapéutica	Evidencia Clínica y Características Clave
Dupilumab	Receptor IL-4Ra (bloquea IL-4 e IL-13)	El pionero. Aprobado desde los 6 meses de edad. Logra tasas de EASI-75 superiores al 60% a las 16 semanas. Principal efecto secundario: conjuntivitis asociada a dupilumab (10-25%).
Tralokinumab	IL-13 (citocina directa)	Alta afinidad específica por IL-13. Aprobado para adultos y adolescentes. Demuestra mejoras sostenidas en la barrera cutánea y reducción de colonización por S. aureus.

Lebrikizumab	IL-13 (impide unión a IL-4Rα)	Nueva generación (Aprobación FDA 2024). Dosificación de mantenimiento cada 4 semanas, ofreciendo gran comodidad. Rápida acción sobre el prurito y la inflamación (MedCentral, 2024).
Nemolizumab	Receptor IL-31Rα	Dirigido específicamente contra la "citocina del prurito" (IL-31). Excelente para fenotipos con rascado compulsivo severo y prurigo nodular. Aprobaciones regulatorias globales recientes (2024/2025).

Inhibidores de la cinasa Janus (JAK) orales

Bloquean la vía JAK-STAT intracelular, interceptando las señales de múltiples citocinas simultáneamente (IL-4, IL-13, IL-31, IL-22, TSLP). Se caracterizan por un inicio de acción excepcionalmente rápido (alivio del prurito en días) y una potente eficacia clínica en pacientes refractarios a biológicos.

Fármaco	Selectividad JAK	Notas Clínicas y Seguridad
Upadacitinib	JAK1	Altamente eficaz (EASI-75 >70-80%). Aprobado en dosis de 15 mg y 30 mg para ≥12 años.
Abrocitinib	JAK1	Dosis de 100 mg y 200 mg. Mayor riesgo dosis-dependiente de náuseas y acné (Frontiers Immunol, 2024).
Baricitinib	JAK1 / JAK2	Dosis de 2 mg y 4 mg. Moderada eficacia en comparación con los inhibidores JAK1 selectivos, pero útil en fenotipos mixtos o con comorbilidades

Precaución con los inhibidores JAK: Requieren analítica basal y monitorización (hemograma, perfil lipídico, función hepática/renal). Existen advertencias de clase (Black Box Warnings) sobre el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), trombosis venosa profunda, neoplasias y reactivación del herpes zóster.

Manejo en poblaciones especiales

- **Pacientes pediátricos:** El enfoque inicial sigue siendo tópico. El dupilumab está sólidamente establecido y aprobado en infantes desde los 6 meses con un perfil de seguridad prístino a largo plazo (Di Giorgio et al., 2026). Los inhibidores JAK sistémicos generalmente se reservan para adolescentes mayores de 12 años que fallan a biológicos.
- **Pacientes geriátricos:** El "eccema del anciano" suele tener un fuerte componente de senescencia inmunológica y sequedad severa. Los biológicos son de primera elección por su seguridad. Si se contemplan inhibidores JAK, se debe hacer con extrema precaución debido al mayor riesgo inherente de MACE, malignidad y herpes zóster en esta cohorte, prefiriendo dosis bajas y evaluando interacciones medicamentosas (MDPI, 2025).

Complicaciones

- **Infecciosas:** El Eccema Herpeticum (infección diseminada por el virus del herpes simple, manifestada como vesículas umbilicadas monomorfas) es una emergencia dermatológica que requiere aciclovir sistémico. Las sobreinfecciones bacterianas por *S. aureus* (impétigo secundario) son la complicación crónica más frecuente.
- **Oculares:** Queratoconjuntivitis atópica, cataratas subcapsulares anteriores y queratocono (inducido por frotamiento crónico de los ojos). Además, la conjuntivitis paradójica observada en pacientes bajo tratamiento con dupilumab.

- Psicosociales: Retraso del crecimiento en niños por pérdida severa de sueño, hiperactividad, ausentismo escolar/laboral crónico, y tasas elevadas de depresión e ideación suicida.

Pronóstico

La DA tiene un curso crónico y recidivante. En la mayoría de los casos de inicio temprano, la enfermedad mejora espontáneamente o se resuelve hacia la adolescencia (aproximadamente en el 60-70% de los casos). Sin embargo, la persistencia en la edad adulta es común, especialmente en pacientes con antecedentes familiares fuertes de atopia, aparición muy temprana, enfermedad generalizada en la infancia y coexistencia de rinitis alérgica o asma (fenómeno de la Marcha Atópica). Las nuevas terapias están cambiando el pronóstico, permitiendo una vida prácticamente libre de enfermedad para aquellos con DA grave crónica.

Algoritmo práctico de manejo (paso a paso)

1. Evaluación Inicial y Diagnóstico: Confirmar el diagnóstico (criterios de Williams). Evaluar la extensión (EASI/BSA), la intensidad del prurito (NRS de prurito) y el impacto en la calidad de vida (DLQI).

2. Mantenimiento Básico (Todos los pacientes): Educación sobre desencadenantes. Baños tibios cortos diarios. Emolientes de forma generosa y continua (2-3 veces/día).

3. Manejo Tópico (Enfermedad Leve a Moderada):

- Brotes agudos: Corticosteroides tópicos (potencia adecuada a la zona).

- Zonas sensibles y mantenimiento: Inhibidores de la calcineurina (Tacrolimus/Pimecrolimus) o PDE4 (Crisaborol).

4. Enfermedad Moderada-Severa Refractaria a Tópicos:

- Primera línea sistémica dirigida: Biológicos (Dupilumab o Tralokinumab/Lebrikizumab). Si el prurito es el síntoma dominante y abrumador, considerar Nemolizumab.
- Segunda línea sistémica / Fallo a biológicos: Inhibidores de JAK orales (Upadacitinib o Abrocitinib), previa evaluación exhaustiva de riesgos cardiovasculares, tromboembólicos y de laboratorio.
- Alternativas clásicas: Ciclosporina (si las terapias dirigidas no están disponibles o en puentes a corto plazo) o Fototerapia.

5. Reevaluación Continua: Monitorizar la respuesta al tratamiento a las 16 semanas. Si se logra EASI-75 o superior, mantener el régimen. En caso de los inhibidores JAK, monitorizar analíticas cada 3-6 meses.

Puntos clave para la práctica clínica

- La DA es una enfermedad sistémica y heterogénea. Entender que un paciente puede tener un endotipo distinto explica por qué algunos responden excelentemente a bloqueadores de IL-13 mientras que otros requieren bloqueo de IL-31 o inhibición amplia con JAK.

- El cuidado de la barrera cutánea con emolientes es no negociable y debe mantenerse incluso cuando el paciente está bajo terapia sistémica o biológica y con la piel aparentemente sana.
- Los biológicos (dupilumab, tralokinumab, lebrikizumab, nemolizumab) son terapias modificadoras de la enfermedad de primera línea para la DA sistémica, con una seguridad metabólica y de órganos internos excepcional.
- Los inhibidores JAK (upadacitinib, abrocitinib, baricitinib) proporcionan una reducción del prurito casi inmediata y una depuración de la piel potente, pero requieren una selección cuidadosa de pacientes y monitorización proactiva debido a sus perfiles de seguridad inmunosupresores y cardiovasculares.

Bibliografía

1. Arents B, et al. 2025. Living network meta-analysis to compare nemolizumab against other available targeted systemic treatments for atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*. 193: 548-555.
2. Chen X, et al. 2024. Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: an umbrella review of meta-analyses. *Frontiers in Immunology*. 15: 1342810.
3. Di Giorgio S, et al. 2026. Update on Biologic Therapy for Atopic Dermatitis. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica*. 4: 1673-1681.

4. Drucker AM, et al. 2025. Living network meta-analysis to compare nemolizumab against other available targeted systemic treatments for atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*. 193: 548-555.
5. Gómez G, et al. 2025. Fenotipos y endotipos en dermatitis atópica: artículo de revisión. *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica*. 33: 1905-1915.
6. Han J, et al. 2025. Real-World Effectiveness and Safety of JAK Inhibitors in Atopic Dermatitis. *PubMed/JAMA Dermatology (Pre-print/Recent Data)*. 40: 75-89.
7. Kim J, Ahn K. 2022. Atopic dermatitis endotypes: knowledge for personalized medicine. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 22: 153-159.
8. Li M, et al. 2025. Comprehensive proteome profiling of molecular endotypes in Atopic Dermatitis. *Frontiers in Medicine*. 12: 1649918.
9. Pérez M, et al. 2025. The Use of JAK Inhibitors in Elderly Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*. 14: 6327-6340.
10. Rodríguez A. 2024. Nemolizumab is the First IL-31 Inhibitor for Atopic Dermatitis. *MedCentral Dermatology*. 12: 10-14.
11. Smith T, et al. 2025. Systemic Janus kinase inhibitors in inflammatory dermatoses: A primer for general practitioners. *Australian Journal of General Practice*. 54: 112-120.
12. Tokura Y. 2023. How Do Classical Subtypes Correspond to Endotypes in Atopic Dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 25: 265-278.

Karina del Carmen Faicán
Narváez

Resumen

El complejo pénfigo engloba un grupo de enfermedades autoinmunes raras y potencialmente mortales, caracterizadas por la formación de ampollas intraepidérmicas en piel y mucosas. La patogenia central reside en la pérdida de adhesión celular (acantólisis) mediada por autoanticuerpos de tipo IgG dirigidos, principalmente, contra las glucoproteínas desmosomales desmogleína 1 (Dsg1) y desmogleína 3 (Dsg3). Las dos variantes principales son el pénfigo vulgar (PV) y el pénfigo foliáceo (PF), diferenciadas por el nivel de clivaje epidérmico dictado por el perfil de anticuerpos del paciente, un fenómeno explicado por la teoría de compensación de las desmogleínas. Históricamente, la mortalidad de esta entidad superaba el 70%, pero el advenimiento de los corticosteroides sistémicos y, más recientemente, de las terapias biológicas deplecionadoras de linfocitos B (como rituximab) han transformado el pronóstico, logrando tasas de remisión clínica superiores al 80%.

Este capítulo revisa de forma exhaustiva la epidemiología, los mecanismos moleculares de la fisiopatología, el espectro clínico, las herramientas diagnósticas actuales (incluyendo inmunofluorescencia y ensayos inmunoenzimáticos), y establece un abordaje terapéutico actualizado y basado en evidencia para el manejo del paciente con pénfigo.

Introducción

El pénfigo es una dermatosis ampollar autoinmune paradigmática. El término deriva del griego pemphix (ampolla o burbuja) y describe un grupo de trastornos mucocutáneos crónicos donde la alteración fundamental es la acantólisis: la pérdida de adhesión entre los queratinocitos. A diferencia de las enfermedades ampollares subepidérmicas (como el pénfigoide ampollar), en el pénfigo el despegamiento ocurre dentro de la propia epidermis.

El complejo se divide clásicamente en cuatro grandes grupos:

- Pénfigo Vulgar (PV): La variante más común y severa, con afectación mucosa predominante o mucocutánea mixta. (Incluye la variante pénfigo vegetante).
- Pénfigo Foliáceo (PF): Afectación exclusivamente cutánea, con ampollas superficiales y formación de costras. (Incluye el pénfigo eritematoso y el pénfigo endémico o fogo selvagem).

- Pénfigo Paraneoplásico (PPN): Una variante grave asociada a neoplasias (típicamente hematológicas), caracterizada por polimorfismo clínico y estomatitis intratable.
- Pénfigo IgA: Una entidad menos frecuente, mediada por anticuerpos IgA, de curso más benigno.

El entendimiento del pénfigo ha sido piedra angular en la inmunodermatología moderna, demostrando de manera directa cómo los autoanticuerpos pueden alterar la función fisiológica de las proteínas de adhesión e inducir enfermedad clínica.

Epidemiología

El pénfigo es una enfermedad rara, con una incidencia mundial que varía significativamente según la geografía y la genética poblacional, oscilando entre 0.76 y 3.2 casos por 100,000 habitantes al año.

- Distribución Geográfica y Genética: El PV es particularmente prevalente en poblaciones judías asquenazíes y en individuos de origen mediterráneo, indio o de Medio Oriente. El PF, por su parte, tiene una distribución esporádica mundial, pero presenta una forma endémica (fogo selvagem) muy prevalente en ciertas regiones rurales de Brasil y otros países de Sudamérica, ligada a factores ambientales y picaduras de vectores.

- **Edad y Sexo:** La edad media de presentación se sitúa entre la quinta y sexta década de la vida (50-60 años). Sin embargo, puede afectar a pacientes de cualquier edad, incluyendo niños (raro). La distribución por sexos muestra una ligera predominancia femenina en algunas cohortes (relación mujer:hombre de 1.5 a 2:1), aunque otras series muestran afectación paritaria.

Fisiopatología

La integridad estructural de la epidermis depende de los desmosomas, complejos de unión intercelular que anclan los filamentos intermedios de queratina a la membrana celular. Las principales moléculas transmembrana del desmosoma son las cadherinas desmosomales: las desmogleínas (Dsg) y las desmocolinas (Dsc).

En el pénfigo, el sistema inmunitario pierde la tolerancia y produce autoanticuerpos IgG (predominantemente subclase IgG4 en fases activas) contra estas glicoproteínas.

Mecanismos de Acantólisis:

La unión de la IgG a la desmogleína induce la separación de los queratinocitos a través de dos mecanismos principales y complementarios:

Impedimento Estérico (Interferencia directa): Los anticuerpos se unen a dominios extracelulares clave (especialmente el dominio EC1) de la Dsg, bloqueando físicamente la interacción homofílica o heterofílica entre desmogleínas de células adyacentes.

Señalización Celular Alterada: La unión del anticuerpo desencadena cascadas de señalización intracelular aberrantes (como la fosforilación de p38 MAPK, la activación de EGFR y c-Myc). Esto provoca la internalización, depleción y degradación de los desmosomas, colapsando el citoesqueleto de queratina.

Teoría de Compensación de las Desmogleínas (Amagai):

Esta teoría explica magistralmente el fenotipo clínico basado en la distribución anatómica de Dsg1 y Dsg3 en piel y mucosas:

- Piel: Dsg1 se expresa en toda la epidermis, pero es más abundante en las capas superficiales (estrato granuloso/espinoso alto). Dsg3 se expresa solo en las capas basales/suprabasales. En la parte superior de la piel, solo hay Dsg1; si se bloquea, hay acantólisis superficial (Pénfigo Foliáceo). En la parte inferior, Dsg1 y Dsg3 coexisten y se compensan mutuamente.
- Mucosas: Dsg3 se expresa en todo el epitelio y es abundante. Dsg1 se expresa en niveles muy bajos. En las mucosas, Dsg3 es esencial.

Fenotipos resultantes:

- PV mucoso (Anti-Dsg3 solos): Afectación de mucosas (donde falta Dsg3 y Dsg1 no puede compensar). En piel no hay ampollas porque Dsg1 compensa la pérdida de Dsg3 en la capa basal.
- PV mucocutáneo (Anti-Dsg3 + Anti-Dsg1): Falla la adhesión tanto en piel (capas suprabasales donde se bloquean ambas) como en mucosas. Daño severo generalizado.

- Pénfigo Foliáceo (Anti-Dsg1 solos): Afectación solo en piel superficial (donde Dsg3 no está presente para compensar). Sin afectación mucosa (porque ahí manda Dsg3).

Factores de Riesgo

El desarrollo de pénfigo requiere una interacción compleja entre predisposición genética y gatillos ambientales:

- Genéticos: Fuerte asociación con antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase II. En PV, los alelos HLA-DRB1*0402 (en judíos asquenazíes) y HLA-DQB1*0503 (en poblaciones no judías) son determinantes clave. Para el PF, el HLA-DRB1*0102, *0404 o *1401 confieren riesgo.
- Fármacos: Ciertos medicamentos pueden inducir o exacerbar la enfermedad (pénfigo inducido por drogas). Clásicamente, fármacos que contienen grupos tiol (-SH) como penicilamina o captopril (interactúan directamente con puentes disulfuro de la epidermis) y fármacos que contienen fenoles (rifampicina, AINEs). El fenotipo inducido por tioles suele ser pénfigo foliáceo, reversible al suspender la droga.
- Infecciones/Vectores: Infecciones virales (herpes simple) pueden actuar como desencadenantes. En el fogo selvagem, se ha postulado que la exposición a picaduras de dípteros (mosca negra o Simulium) introduce antígenos salivales que desencadenan reactividad cruzada con Dsg1.

- Dietéticos/Físicos: Radiación UV, quemaduras térmicas y factores dietéticos (ajo, puerro, que contienen disulfuro de alilo) han sido reportados esporádicamente como desencadenantes de recaídas.

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones dependen del nivel del clivaje epidérmico. El rasgo unificador es la presencia de una ampolla "flácida" que se rompe con facilidad debido a su techo delgado.

Pénfigo Vulgar (PV)

- Lesiones Mucosas: Presentes en casi el 100% de los pacientes, frecuentemente son el síntoma de presentación (meses antes que la afectación cutánea). Cursan con erosiones dolorosas, irregulares y mal definidas en la mucosa oral (encías, paladar, mucosa yugal), causando disfagia severa y pérdida de peso. Otras mucosas (conjuntival, nasal, esofágica, genital) pueden verse afectadas.
- Lesiones Cutáneas: Ampollas flácidas sobre piel sana o eritematosa. Suelen romperse rápidamente dejando erosiones exudativas, dolorosas, que tienden a extenderse periféricamente y sanan con hiperpigmentación (rara vez con cicatriz verdadera, al ser un proceso intraepidérmico).
- Signos Clínicos Clásicos:
- Signo de Nikolsky directo: La presión tangencial con el dedo sobre piel aparentemente sana peri-lesional induce el desprendimiento de la epidermis.

Signo de Asboe-Hansen (Nikolsky indirecto o extensión de la ampolla): La presión vertical sobre una ampolla intacta hace que el líquido se extienda lateralmente separando la piel sana adyacente.

Pénfigo Foliáceo (PF)

- Lesiones Cutáneas: Dado que el clivaje es subcorneo (muy superficial), las ampollas intactas son extremadamente raras. Se manifiesta como placas eritemato-escamosas, costrosas y rezumantes, que recuerdan a copos de maíz esparcidos (cornflake scale). Suelen iniciar en áreas seboreicas (cuero cabelludo, cara, pecho y espalda alta).
- Mucosas: Siempre respetadas (por la presencia compensadora de Dsg3).

Pénfigo Paraneoplásico (PPN)

Se asocia más comúnmente a linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica y enfermedad de Castleman. Presenta estomatitis erosiva severa y refractaria (pseudodifteria), junto con un polimorfismo cutáneo masivo que puede simular liquen plano, eritema multiforme o pénfigo vulgar. Afecta frecuentemente el epitelio respiratorio (bronquiolitis obliterante), lo cual ensombrece el pronóstico.

Diagnóstico

El diagnóstico del complejo pénfigo se confirma mediante la convergencia de la sospecha clínica, histología, inmunopatología y serología.

Diagnóstico Clínico

Evaluación de la morfología de las lesiones (ampollas flácidas vs erosiones/costras), distribución (mucosas vs piel, o ambas) y elicitación de signos de despegamiento epidérmico (Nikolsky). Es vital realizar una anamnesis exhaustiva sobre fármacos y descartar neoplasias ocultas si la clínica es atípica (PPN).

2. Diagnóstico Dermatoscópico

Aunque no reemplaza la histología, la dermatoscopia es útil, especialmente en PF y PV del cuero cabelludo o lesiones tempranas.

- Hallazgos en cuero cabelludo: halos amarillos perifoliculares, costras blanco-amarillentas y lagunas rojas (áreas de erosión).
- Se observan capilares polimorfos y un fondo rosado o rojizo sin estructura en los lechos erosivos.

3. Diagnóstico Histopatológico

La biopsia escisional de una ampolla pequeña intacta y reciente (o del borde de una erosión) es imperativa.

- Pénfigo Vulgar: Acantólisis suprabasal. Las células basales permanecen unidas a la membrana basal (ya que los hemidesmosomas están intactos), dando la apariencia clásica de "hilera de lápidas" (row of tombstones). La cavidad de la ampolla contiene células acantolíticas (células de Tzanck: redondas, núcleo hipercromático, halo citoplasmático).
- Pénfigo Foliáceo: Acantólisis subcornea o en la capa granulosa superior. La epidermis subyacente permanece intacta.

Inmunofluorescencia y Serología

- Inmunofluorescencia Directa (IFD): Es el estándar de oro. Requiere una biopsia de piel o mucosa peri-lesional sana. Revela un depósito de IgG (y frecuentemente C3) en los espacios intercelulares de la epidermis, describiendo un patrón reticular clásico en "panal de abejas" o "red de pescar" (fishnet pattern).
- Inmunofluorescencia Indirecta (IFI): Detecta anticuerpos circulantes en el suero del paciente usando esófago de mono (para PV) o vejiga de rata (útil para distinguir PPN, donde los anticuerpos atacan placoquinas transicionales).
- ELISA: Ensayos inmunoenzimáticos para cuantificar los títulos séricos de anticuerpos anti-Dsg1 y anti-Dsg3. Tienen altísima sensibilidad (>95%) y especificidad. Sus niveles se correlacionan directamente con la actividad de la enfermedad, siendo la herramienta predilecta para la monitorización terapéutica.

Análisis PESTEL del Complejo Pénfigo

P	E	S	T	E	L
No hay No hay factores políticos ○ No hay factores políticos	Pérdida de peso Disfagia severa ○ Pérdida de peso	Estigma Afectación de la calidad de vida ○ Afectación de la calidad de vida	Diagnóstico Técnicas de diagnóstico avanzadas ○ Técnicas de diagnóstico avanzadas	Desencadenantes Factores ambientales ○ Factores ambientales	No hay No hay factores legales ○ No hay factores legales

Tabla 1: Perfiles Diagnósticos Diferenciales en el Complejo Pénfigo

Característica	Pénfigo Vulgar (Mucoso)	Pénfigo Vulgar (Mucocutáneo)	Pénfigo Foliáceo	Pénfigo Paraneoplásico
Afectación Mucosa	Severa	Severa	Ausente	Severa, polimorfa
Afectación Cutánea	Rara / Ausente	Ampollas flácidas, erosiones	Costras superficiales, escamas	Polimorfa (liquenoide, ampollar)
Anticuerpos ELISA	Anti-Dsg3 (+)	Anti-Dsg3 (+), Anti-Dsg1 (+)	Anti-Dsg1 (+)	Anti-Envoplaquina, Periplaoquina, Dsg1/3
Histología (Clivaje)	Suprabasal	Suprabasal	Subcorneo	Suprabasal + necrosis queratinocítica

Complejo Pénfigo: Acanthólisis Mediada por Autoanticuerpos Contra Desmogleínas

Diagnóstico Diferencial

El clínico debe diferenciar el pénfigo de otras entidades ampollares y erosivas:

- Penfigoide Ampollar: Ampollas tensas, prurito intenso, curso más benigno, edad más avanzada. IFD muestra IgG y C3 lineal en la membrana basal.

- Dermatitis Herpetiforme: Microvesículas agrupadas pruriginosas en superficies extensoras, ligada a celiaquía. IgA granular en papilas dérmicas.
- Líquen Plano Mucoso: Frecuentemente presenta estrías de Wickham y no muestra acantólisis histológica, aunque la variante erosiva puede simular PV inicial.
- Eritema Multiforme Mayor / Síndrome de Stevens-Johnson: Agudo, asociado a fármacos o infecciones. Presenta necrosis epidérmica de espesor total, no acantólisis verdadera. Cursa con afectación sistémica aguda.
- Impétigo Bulloso: Especialmente en niños. Simula un PF localizado, pero la causa es la toxina exfoliativa estafilocócica (que curiosamente, también rompe la Dsg1, pero por escisión enzimática y no inmunológica).

Tratamiento

El objetivo terapéutico es inducir rápidamente la remisión para detener la formación de nuevas ampollas y promover la epitelización, utilizando esquemas de consolidación y mantenimiento que minimicen los efectos adversos farmacológicos.

Terapia de Primera Línea

Las guías internacionales recientes (europeas y norteamericanas) han posicionado al Rituximab (anti-CD20) en combinación con corticosteroides sistémicos a corto plazo como la terapia de primera línea para pacientes con pénfigo moderado a severo.

1.Rituximab: Depleciona selectivamente los linfocitos B maduros y de memoria. Se recomiendan dos protocolos:

- Protocolo Linfoma: 375 mg/m² de superficie corporal por semana durante 4 semanas.
- Protocolo Artritis Reumatoide (más usado): 1,000 mg IV los días 1 y 15. En ambos casos se asocian infusiones de mantenimiento (ej., 500 mg a los 6 meses) según la respuesta y titulación de CD19 y Dsg ELISA.

2.Corticosteroides Sistémicos: Prednisona a dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día para lograr un rápido control del brote mientras el rituximab hace efecto (suele tardar 3-4 semanas). Con rituximab, el destete de los esteroides puede hacerse rápidamente en un plazo de 3 a 6 meses.

Alternativas Terapéuticas (Ahorradores de Esteroides Convencionales)

Cuando el rituximab no está disponible, está contraindicado o falla, se usan agentes inmunosupresores clásicos, que exigen cursos más largos de esteroides (destete en 12-18 meses):

- Azatioprina (1-3 mg/kg/día): Clásica, eficaz. Requiere medición previa de los niveles de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) para evitar mielosupresión severa.

- Micofenolato Mofetilo (2-3 g/día): Perfil de seguridad favorable, menos mielotóxico, aunque con mayor riesgo de alteraciones gastrointestinales.
- Inmunoglobulina Intravenosa (IGIV) o Plasmaféresis: Se reservan para casos refractarios y graves, para eliminar o neutralizar rápidamente los anticuerpos circulantes. IGIV se administra típicamente a 2 g/kg/ciclo.

Nuevas Terapias Basadas en Evidencia

El panorama de las terapias dirigidas está evolucionando rápidamente:

- Inhibidores del receptor neonatal de Fc (FcRn)
 - Efgartigimod: Al bloquear el FcRn, se previene el reciclaje de IgG mediado por endosomas, promoviendo una rápida degradación lisosomal de los autoanticuerpos, con un excelente perfil de seguridad (sin inmunosupresión generalizada).
- Inhibidores de BTK (Rilzabrutinib): Bloquean de forma reversible y covalente la tirosina quinasa de Bruton, impidiendo la activación de linfocitos B y la señalización mediada por receptores Fc, deteniendo tanto la producción de anticuerpos como la cascada inflamatoria tisular.

- Células CAR-T Quiméricas (CAAR-T): Terapias en ensayo clínico que utilizan células T del propio paciente diseñadas para expresar desmogleínas en su superficie, detectando y destruyendo exclusivamente a los linfocitos B autoreactivos anti-Dsg, ofreciendo una curación teórica (tolerancia inducida).

Manejo en Poblaciones Especiales

- Embarazo: Los esteroides sistémicos son la base del tratamiento. El micofenolato y ciclofosfamida son teratogénicos y están contraindicados. El rituximab se evita por el riesgo de depleción de linfocitos B fetales. La IGIV es una opción segura y eficaz durante el embarazo para casos rebeldes.
- Pediatría: Los protocolos son adaptados. Los esteroides sistémicos persisten como primera línea por su perfil de estudio, pero rituximab pediátrico está ganando terreno para evitar la toxicidad por esteroides que compromete el crecimiento.

Complicaciones

La morbimortalidad en la era actual se debe primariamente a las complicaciones iatrogénicas del tratamiento (70% de las muertes) y secundariamente a fallos cutáneos:

- Infecciones: La sepsis por *Staphylococcus aureus* secundaria a sobreinfección de las ampollas es la principal causa de muerte directa. La neumonía y las infecciones oportunistas por inmunosupresión son prevalentes.

- Iatrogenia por Corticosteroides: Diabetes mellitus inducida, osteoporosis, hipertensión arterial, glaucoma, cataratas, síndrome de Cushing iatrogénico, osteonecrosis avascular, y complicaciones psiquiátricas.
- Complicaciones del curso clínico: Desnutrición y deshidratación derivadas del dolor oral (incapacidad para masticar/deglutir).

Pronóstico

Antes del advenimiento de los corticosteroides sistémicos en la década de 1950, el pénfigo vulgar tenía una mortalidad superior al 70%, por deshidratación e infecciones. En la actualidad, la mortalidad global se ha reducido a <5-10%. Con los protocolos basados en depleción de células B (Rituximab), las tasas de remisión completa prolongada sin tratamiento corticoideo (off therapy) alcanzan hasta el 85%. No obstante, un subgrupo de pacientes recae, requiriendo ciclos adicionales de rituximab o mantenimiento con adyuvantes inmunosupresores. El monitoreo seriado de los niveles de anticuerpos mediante ELISA Dsg1/3 permite predecir las recaídas clínicas meses antes de su aparición.

Algoritmo Práctico de Manejo (Paso a Paso)

1.Sospecha Clínica: Ampollas flácidas, signo de Nikolsky positivo, erosiones orales crónicas.

2.Confirmación Diagnóstica:

- Toma de Biopsia (2 muestras: una lesional para H&E, una perilesional sana en medio de Michel para IFD).

- Laboratorio: Solicitar suero para ELISA Anti-Dsg1 y Anti-Dsg3.

3.Evaluación de Severidad: Determinar la extensión corporal (PDAI, Pemphigus Disease Area Index). Leve, moderado o severo. Descartar contraindicaciones infecciosas (TB, Hepatitis B/C, VIH).

4.Terapia de Inducción (Primera Línea):

- Casos Moderados a Severos: Rituximab (1g IV Día 1 y 15) + Prednisona sistémica (0.5 a 1 mg/kg/día).
- Soporte: Analgesia, anestésicos tópicos orales, cuidado de heridas de apoyo. Protección gástrica y profilaxis ósea para esteroides.

5.Fase de Consolidación:

- Reducción gradual (tapering) de la prednisona: se inicia cuando más del 80% de las lesiones han sanado y no aparecen lesiones nuevas por al menos 2 semanas. Destete completo planeado para los meses 3 a 6.

6.Fase de Mantenimiento y Monitorización:

- Visitas de control y chequeo de niveles Dsg ELISA cada 3-6 meses.
- Si los títulos de ELISA suben o hay recaída clínica: Retratamiento con Rituximab o adición de inmunosupresor (Azatioprina, Micofenolato).

Puntos Clave para la Práctica Clínica

- **Diagnóstico temprano:** Las erosiones mucosas refractarias en la cavidad oral deben despertar la sospecha de Péñfigo Vulgar; un retraso diagnóstico expone al paciente a complicaciones severas.
- **Inmunofluorescencia Directa:** Sigue siendo el estándar de oro diagnóstico; requiere biopsia de piel perilesional no afectada para demostrar el patrón reticular de IgG intercelular.
- **Teoría de compensación:** El perfil serológico (solo anti-Dsg3 vs anti-Dsg1 y Dsg3) dicta de forma matemática la clínica del paciente (solo mucosas vs afectación mucocutánea total).
- **Cambio de paradigma terapéutico:** El Rituximab asociado a ciclos cortos de esteroides ha desplazado a las terapias inmunosupresoras convencionales prolongadas, convirtiéndose en el tratamiento de primera línea por su capacidad para inducir remisiones prolongadas.
- **Titulación mediante ELISA:** El uso de pruebas ELISA para medir títulos de autoanticuerpos no solo es diagnóstico, sino fundamental para guiar el tratamiento y anticipar las recaídas clínicas.

Bibliografía

1. Bystryń JC, Rudolph JL. 2021. Pemphigus. *The Lancet*. 366: 61-73.
2. Didona D, Maglie R, Eming R, Hertl M. 2019. Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies. *Frontiers in Immunology*. 10: 1418.
3. Egger A, Kasperkiewicz M. 2021. Pathogenesis of pemphigus. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 147: 3-6.
4. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, et al. 2017. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *The Lancet*. 389: 2031-2040.
5. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, et al. 2020. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 34: 1900-1913.
6. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS, Amagai M. 2017. Pemphigus. *Nature Reviews Disease Primers*. 3: 17026.

7. Kridin K. 2018. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunologic Research*. 66: 255–270.
8. Montagnon CM, Tolkachjov SN, Murrell DF, Camilleri MJ, Lehman JS. 2021. Intraepithelial autoimmune blistering dermatoses: Clinical features and diagnosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 84: 867–874.
9. Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, et al. 2020. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 82: 575–585.
10. Ortega-Loayza AG, Wetter DA, Gonsalves WI. 2019. Paraneoplastic pemphigus: an updated review. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 38: 43–50.
11. Pollmann R, Schmidt T, Eming R, Hertl M. 2018. Pemphigus: a Comprehensive Review on Pathogenesis, Clinical Presentation and Novel Therapeutic Approaches. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 54: 1–25.
12. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. 2019. Pemphigus. *The Lancet*. 394: 882–894.
13. Schmidt E, Zillikens D. 2021. Pemphigoid diseases. *The Lancet*. 381: 320–332.
14. Takahashi H, Amagai M. 2020. Desmosomes and disease. *Journal of Dermatological Science*. 99: 83–91.
15. Werth VP, Joly P, Mimouni D, et al. 2021. Rituximab versus mycophenolate mofetil in patients with pemphigus vulgaris. *New England Journal of Medicine*. 385: 695–705.

**Angello Javier Rosado
Guillen**

Resumen

El advenimiento de los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI), específicamente los agentes anti-PD1 y anti-PDL1, ha revolucionado la oncología moderna. Sin embargo, su mecanismo de acción —basado en la desinhibición del sistema inmunitario para atacar células tumorales— conlleva la aparición de eventos adversos relacionados con la inmunidad (irAEs). Las manifestaciones cutáneas son las toxicidades más precoces y frecuentes, presentándose en hasta el 40-50% de los pacientes. Este capítulo aborda de manera integral la epidemiología, fisiopatología, fenotipos clínicos y las estrategias terapéuticas actuales, subrayando la importancia de mantener la terapia oncológica siempre que la severidad del cuadro cutáneo lo permita.

Introducción

Los inhibidores de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1), como nivolumab y pembrolizumab, y sus ligandos (PD-L1), como atezolizumab, durvalumab y avelumab, han extendido significativamente la supervivencia en diversas neoplasias.

Al bloquear la vía PD-1/PD-L1, se restaura la función efectora de los linfocitos T citotóxicos. No obstante, esta pérdida de tolerancia inmunológica puede inducir respuestas autoinmunes contra tejidos sanos. La piel actúa a menudo como el "órgano centinela", siendo el primer sitio de manifestación de estas reacciones. El reconocimiento temprano y el manejo preciso por parte del dermatólogo son cruciales para evitar la interrupción innecesaria del tratamiento antineoplásico vital.

Epidemiología

La incidencia de toxicidad cutánea varía según el agente y si se utiliza en monoterapia o combinación:

- Monoterapia anti-PD1/PDL1: 30% a 40% de los pacientes desarrollan alguna toxicidad cutánea.
- Gravedad: La mayoría son grados 1 o 2 (según CTCAE v5.0). Las reacciones grado 3 o 4 (severas) ocurren en menos del 5% de los casos.
- Cronología: Suelen aparecer tempranamente, con una mediana de inicio entre las 3 y 6 semanas tras la primera dosis, aunque pueden presentarse meses después de finalizar el tratamiento.

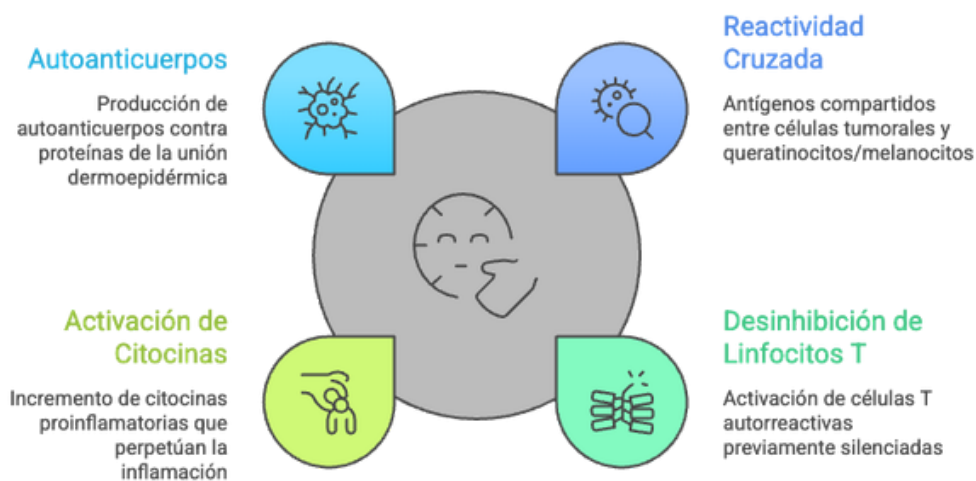
Fisiopatología

La patogenia de los irAEs cutáneos es multifactorial y no está completamente esclarecida, pero se postulan varios mecanismos:

1. Reactividad cruzada: Presencia de antígenos compartidos entre las células tumorales y los queratinocitos o melanocitos.
2. Desinhibición de linfocitos T efectores: El bloqueo de PD-1 permite la activación de células T autorreactivas previamente silenciadas.
3. Activación de citocinas: Incremento de niveles de IL-17 y otras citocinas proinflamatorias que perpetúan la inflamación dérmica.
4. Autoanticuerpos: En casos de toxicidad ampollosa, se ha observado la producción de autoanticuerpos contra proteínas de la unión dermoepidérmica (BP180).

Efectos Cutáneos de los Inhibidores de Checkpoint (anti-PD1/PDL1): Manejo de la autoinmunidad iatrogénica

Mecanismos de los Efectos Cutáneos de los Inhibidores de Checkpoint



Factores de Riesgo

- Antecedentes personales: Pacientes con enfermedades autoinmunes preexistentes (psoriasis, vitíligo, eccema) tienen mayor riesgo de exacerbación.
- Tipo de cáncer: El vitíligo-like es significativamente más común en pacientes tratados por melanoma.
- Polimorfismos genéticos: Ciertos alelos HLA se han asociado con mayor susceptibilidad a reacciones específicas (ej. HLA-DRB1*11:01 en prurito).
- Combinación terapéutica: El uso concomitante de anti-CTLA4 aumenta drásticamente la incidencia y severidad.

Manifestaciones Clínicas

Los fenotipos son sumamente variados, imitando dermatosis idiopáticas comunes:

1. **Erupciones Maculopapulares y Liquenoides:** Es la presentación más común. Se manifiesta como pápulas eritematosas, a veces con descamación fina, en tronco y extremidades. Las reacciones liquenoides suelen aparecer más tarde y pueden afectar la mucosa oral.
2. **Prurito:** Puede presentarse de forma aislada (sin lesiones primarias) en hasta el 20% de los pacientes. Es a menudo refractario y afecta significativamente la calidad de vida.

3. **Vitíligo-like (Despigmentación):** Frecuente en pacientes con melanoma. Se caracteriza por máculas acrómicas simétricas. Paradójicamente, se considera un marcador de buen pronóstico y respuesta terapéutica al tumor.
4. **Dermatosis Ampollosas:** El penfigoide ampolloso inducido por anti-PD1 es una complicación seria. Puede debutar semanas antes de las ampollas como un prurito intratable.
5. **Toxicidades Graves (SCARs):** Aunque raras (<1%), el Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) requieren identificación inmediata por su alta mortalidad.

Diagnóstico Clínico

Se basa en la morfología de las lesiones, la extensión de la superficie corporal afectada (SCA) y los síntomas sistémicos. Es vital realizar una anamnesis detallada sobre la cronología de las infusiones.

Dermatoscópico

- Liquenoides: Estrías de Wickham blanquecinas y vasos lineales/punteados.
- Psoriasiformes: Vasos puntiformes distribuidos de forma regular sobre fondo eritematoso.

Histopatológico

Es mandatorio en casos de duda o sospecha de toxicidad grave.

- Liquenoide: Infiltrado en banda en la unión dermoepidérmica con queratinocitos apoptóticos (cuerpos de Civatte).
- Ampolloso: Ampolla subepidérmica con infiltrado rico en eosinófilos e inmunofluorescencia directa (IFD) positiva para depósitos lineales de IgG y C3 en la zona de la membrana basal.

Diagnóstico Diferencial

- Exantemas virales o farmacodermias por otros medicamentos (antibióticos, AINEs).
- Metástasis cutáneas (especialmente en casos de nódulos).
- Dermatitis de contacto alérgica.
- Paraneoplasias cutáneas.

Tratamiento

El objetivo principal es controlar los síntomas sin comprometer la eficacia antitumoral. Se utiliza la gradación CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Grado (SCA)	Descripción	Manejo Sugerido
Grado 1 (<10%)	Máculas/pápulas localizadas, asintomáticas.	Corticoides tópicos de alta potencia (clobetasol). No suspender ICI.

Grado 2 (10-30%)	Prurito moderado, afecta actividades diarias.	Corticoides tópicos + Corticoides orales (0.5 mg/kg/día). Considerar mantener ICI.
Grado 3 (>30%)	Eritrodermia, ampollas, síntomas sistémicos.	Suspender ICI. Corticoides sistémicos (1-2 mg/kg/día). Hospitalización si es necesario.
Grado 4	Necrosis cutánea, compromiso mucoso grave.	Suspender permanentemente ICI. Manejo en unidad de quemados.

Opciones de Primera Línea

- Corticoides Tópicos: Clobetasol 0.05% o mometasona.
- Corticoides Sistémicos: Prednisona o metilprednisolona. Deben pautarse de forma descendente lenta (4-6 semanas) para evitar rebotes.

Alternativas y Nuevas Terapias

- Prurito: Gabapentina, pregabalina o aprepitant (antagonista NK-1) para casos refractarios.
- Psoriasiformes: Fototerapia de banda estrecha (UVB-be) o inhibidores de IL-17/IL-23 si el oncólogo lo autoriza.
- Ampollosos: Rituximab o Dupilumab (anti-IL4/IL13) han mostrado éxito reportado en series de casos recientes para permitir la continuación del ICI.

- Inhibidores de JAK: Terapias emergentes (tofacitinib, ruxolitinib) para bloquear la señalización de múltiples citocinas inflamatorias.

Complicaciones

- Infecciones secundarias: Celulitis o sepsis (especialmente bajo corticoterapia crónica).
- Impacto psicológico: Depresión y ansiedad por desfiguración cosmética o prurito crónico.
- Suspensión del tratamiento oncológico: La principal complicación no cutánea es la progresión del tumor si se suspende el ICI innecesariamente.

Pronóstico

En general, el pronóstico cutáneo es excelente con el tratamiento adecuado. Es fundamental destacar que la aparición de ciertas toxicidades (especialmente vitíligo y erupciones liquenoides) se correlaciona con tasas de respuesta tumoral más altas y mayor supervivencia global.

Efectos Cutáneos de los Inhibidores de Checkpoint (anti-PD1/PDL1): Manejo de la autoinmunidad iatrogénica

Algoritmo Práctico de Manejo (Paso a Paso)

1. **Evaluación Inicial:** Determinar el porcentaje de superficie corporal (Regla de los 9). Evaluar compromiso de mucosas y signos de alarma (Nikolsky, fiebre, dolor cutáneo intenso).

2. Clasificación de Severidad:

- Leve (G1): Mantener inmunoterapia + Corticoide tópico de alta potencia + Emolientes.
- Moderado (G2): Evaluación por Dermatología. Iniciar Prednisona 0.5 mg/kg. Si mejora en 48-72h, continuar inmunoterapia.
- Grave (G3-G4): Suspender inmunoterapia inmediatamente. Ingreso hospitalario. Bolos de metilprednisolona (1-2 mg/kg). Considerar inmunosupresores biológicos (Infliximab, Rituximab).

3. Seguimiento: Reevaluación semanal. No reducir corticoides sistémicos hasta que la toxicidad baje a Grado 1.

4. Reintroducción (Re-challenge): En G3, considerar reintroducir el ICI solo tras resolución completa y bajo estrecha vigilancia. En G4, la contraindicación suele ser absoluta.

Puntos Clave para la Práctica Clínica

- Las toxicidades cutáneas son los irAEs más comunes de los anti-PD1/PDL1.
- El vitíligo en melanoma es un signo clínico positivo de eficacia antitumoral.
- No se debe suspender el tratamiento oncológico por reacciones Grado 1 o 2.
- El uso de Dupilumab es una opción emergente prometedora para el penfigoide inducido por ICI sin suprimir la inmunidad antitumoral sistémica.
- La biopsia cutánea es esencial ante cualquier sospecha de toxicidad ampollosa o severa.

Bibliografía

1. Brahmer J, Lacchetti C, Thompson J. 2021. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 39(9): 1083–1187.
2. Postow M, Sidlow R, Hellmann M. 2018. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *New England Journal of Medicine*. 378(2): 158–168.
3. Quach H, Palacio S, Singh S. 2023. Cutaneous Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Practical Review. *American Journal of Clinical Dermatology*. 24(1): 15–32.
4. Curry J, Tetzlaff M, McLaughlin P. 2019. Practical Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Cutaneous Toxicities. *JAMA Dermatology*. 155(6): 712–720.
5. Lacouture M, Sibaud V. 2018. Toxic Side Effects of Checkpoint Inhibitors: Skin Toxicity. *Annals of Oncology*. 29(11): 171–181.
6. Phillips G, Wu J, Hellmann M. 2020. Cutaneous Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors and their Management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 82(6): 1285–1299.
7. Geisler A, Phillips G, Barrios D. 2019. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Dermatologic Adverse Events. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 81(6): 1255–1268.
8. Wang L, Smith K, Zhang B. 2022. Dupilumab for the Treatment of Bullous Pemphigoid Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *British Journal of Dermatology*. 187(3): 420–422.

9. Sibaud V. 2020. Dermatologic Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Drugs*. 80(3): 261–281.
10. Lopez-AT, Miller R, Thompson L. 2021. Histopathologic Patterns of Cutaneous Immune-Related Adverse Events to Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of Cutaneous Pathology*. 48(2): 215–224.
11. Schneider J, Daud A, Nosrati A. 2018. Association Between Immune-Related Adverse Events and Efficacy of PD-1 Inhibitors in Tumors. *JAMA Oncology*. 4(11): 1581–1587.
12. Martins F, Sykietis G, Maillard M. 2019. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 16: 563–580.
13. Ellis S, Vierra M, McClelland M. 2020. Dermatologic toxicities of immune checkpoint inhibitors. *International Journal of Women's Dermatology*. 6(2): 82–91.

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: **978-9907-801-22-4**

Velseris Quito, Ecuador

Febrero 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.