

Diciembre 2025

Editorial Velsoris

Desafíos en Dermatología Clínica



Domenica Pierina Ramos Cristiansen
Samantha Nicole Ampuño Tagle
Erika Teresa Tumbaco Macias
Yamiley Karina Au-Hing Andrade



Desafíos en Dermatología Clínica

Autores

Domenica Pierina Ramos Cristiansen

Médico Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

Médico General

Samantha Nicole Ampuño Tagle

Médico Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

Médico General

Erika Teresa Tumbaco Macias

Médico Universidad de Guayaquil

Médico Auditor Interhospital

Yamiley Karina Au-Hing Andrade

Médico Universidad de Guayaquil

Médico International Hair Clinic

Índice

Queratosis Actínica	5
Domenica Pierina Ramos Cristiansen	
Angioedema.....	19
Samantha Nicole Ampuño Tagle	
Elastosis Solar	35
Erika Teresa Tumbaco Macias	
Discromías Postinflamatorias.....	47
Yamiley Karina Au-Hing Andrade	

Queratosis Actínica

Domenica Pierina Ramos Cristiansen

Resumen

La queratosis actínica (QA) constituye la neoplasia epitelial cutánea más frecuente en la práctica clínica y representa la manifestación biológica del daño solar acumulativo en los queratinocitos epidérmicos. Históricamente categorizada bajo la etiqueta de "lesión premaligna", el consenso científico actual, respaldado por la evidencia genómica de los últimos cinco años, ha redefinido a la QA como un carcinoma de células escamosas (CCE) *in situ* o en fase incipiente. Ambas entidades comparten aberraciones cromosómicas idénticas, predominantemente mutaciones en el gen supresor de tumores TP53. La distinción clínica entre una QA y un CCE invasivo puede ser imperceptible, lo que obliga al clínico a adoptar una postura terapéutica proactiva. Este capítulo examina exhaustivamente la epidemiología, la patogenia molecular del "campo de cancerización", las variantes clínicas atípicas, los hallazgos dermoscópicos diagnósticos y el arsenal terapéutico actual, haciendo énfasis en las nuevas moléculas como la tirbaníbulina y la optimización de la terapia fotodinámica con luz de día.

1. Introducción y Reconceptualización de la Enfermedad

La queratosis actínica (QA), también conocida como queratosis solar, es una proliferación intraepidérmica de queratinocitos displásicos inducida por la exposición crónica a la radiación ultravioleta (RUV). La importancia de esta patología no radica únicamente en su altísima prevalencia, sino en su potencial de transformación maligna hacia un carcinoma de células escamosas (CCE) invasivo, el cual posee capacidad metastásica.

Durante décadas, la dermatología académica debatió la naturaleza exacta de la QA. Sin embargo, estudios

moleculares recientes han demostrado que no existe una línea biológica clara que separe la QA del CCE. Las células de la QA presentan características de anaplasia, pérdida de polaridad y aumento de mitosis, idénticas a las del CCE, con la única diferencia histológica de que la QA no atraviesa la membrana basal (1). Por consiguiente, la nomenclatura actual tiende a considerar la QA y el CCE como extremos de un mismo espectro biológico de neoplasia queratinocítica, denominando a menudo a la QA como "neoplasia intraepitelial queratinocítica" (KIN, por sus siglas en inglés).

Dada la imposibilidad de predecir mediante la clínica qué lesiones específicas progresarán a la invasión dérmica, el tratamiento de todas las lesiones detectadas es una indicación médica estándar y no meramente cosmética.

2. Epidemiología y Factores de Riesgo Demográficos

La QA es un marcador ubíquido de fotoenvejecimiento. Su incidencia se correlaciona directamente con la latitud geográfica, la edad y el fototipo cutáneo.

- **Prevalencia Global:** En países con alta insolación y población predominantemente caucásica, como Australia, la prevalencia en mayores de 40 años alcanza el 40-60%. En Europa y Norteamérica, se estima que hasta el 80% de la población mayor de 60 años presenta al menos una lesión (2).
- **Edad y Género:** La incidencia aumenta progresivamente con la edad. Clásicamente más prevalente en hombres debido a la exposición ocupacional al aire libre, la brecha de género se ha reducido significativamente en las últimas dos décadas debido a los cambios en los hábitos recreativos y el uso de camas de bronceado en la población femenina.
- **Fototipo:** Los individuos con fototipos de Fitzpatrick I y II (piel clara, ojos claros, cabello rubio/pelirrojo) presentan el mayor riesgo debido a la menor cantidad de eumelanina fotoprotectora.

Poblaciones de Alto Riesgo:

Un subgrupo crítico son los pacientes inmunosuprimidos, particularmente los receptores de trasplantes de órganos sólidos (RTOS). En estos pacientes, el riesgo de desarrollar QA es hasta 250 veces mayor que en la población general. Además, la biología de la enfermedad en el paciente transplantado es más agresiva, con una transformación a CCE invasivo más rápida y un mayor riesgo de metástasis, lo que exige protocolos de vigilancia y tratamiento más estrictos (3).

3. Etiopatogenia y Biología Molecular

La carcinogénesis cutánea UV-inducida es un proceso complejo y multifásico. La radiación UVB (290-320 nm) es absorbida directamente por el ADN nuclear de los queratinocitos, provocando la formación de dímeros de pirimidina (dímeros de ciclobutano pirimidina y fotoproductos 6-4). Si los mecanismos de reparación por escisión de nucleótidos fallan, estas lesiones se fijan como mutaciones permanentes durante la replicación celular.

El Gen TP53 y la Expansión Clonal:

El evento molecular "driver" en la formación de la QA es la mutación del gen TP53. Este gen actúa como el "guardián del genoma", deteniendo el ciclo celular para permitir la reparación del ADN o induciendo apoptosis si el daño es irreparable. La RUV induce mutaciones puntuales características ("firma UV") en TP53. Los queratinocitos con p53 mutado pierden la capacidad de sufrir apoptosis ante el daño solar continuo, adquiriendo una ventaja de supervivencia que les permite expandirse clonalmente, formando lo que se conoce como "parches p53" inmunopositivos en la epidermis (4).

El Campo de Cancerización:

Este es el concepto fisiopatológico más relevante para el tratamiento actual. La piel circundante a una QA visible, aunque parezca clínicamente normal, alberga múltiples focos microscópicos de células mutadas y clones p53

positivos. Estudios genómicos recientes han validado este concepto identificando mutaciones en genes como NOTCH1, NOTCH2, FAT1 y KNSTRN en la piel perilesional. El gen KNSTRN, en particular, se ha identificado recientemente como un marcador de aneuploidía inducida por UV, presente tanto en QA como en CCE (5). El tratamiento que ignora el campo de cancerización está destinado al fracaso por recurrencia precoz.

4. Manifestaciones Clínicas y Variantes

La presentación clínica clásica es la de una pápula eritematosa, de superficie rugosa, seca y adherente, a menudo más palpable que visible. El paciente suele referir una sensación de "lijas" al pasar el dedo y, ocasionalmente, prurito o dolor punzante ("signo del pinchazo"), lo cual puede sugerir progresión.

Las lesiones suelen ubicarse en zonas fotoexpuestas: cara (frente, nariz, mejillas, sienes), cuero cabelludo en varones con alopecia androgenética, pabellones auriculares, dorso de manos, antebrazos y zona pre-esternal en mujeres.

Variantes Clínicas Específicas:

El especialista debe estar familiarizado con el espectro morfológico para realizar un diagnóstico diferencial adecuado:

1. **QA Hipertrófica:** Lesiones gruesas, con escama queratósica prominente. Son más resistentes al tratamiento tópico debido a la pobre penetración del fármaco.
2. **QA Atrófica:** Lesiones maculares, eritematosas, lisas, sin hiperqueratosis evidente. Son frecuentes en el cuero cabelludo y a menudo se confunden con eritema solar o telangiectasias.
3. **QA Pigmentada:** Se presenta como máculas o placas de color pardo o reticulado. Clínicamente difícil de distinguir del lentigo maligno (melanoma in situ). Requiere dermoscopía experta o biopsia.

4. **Queilitis Actínica:** Afectación del bermellón labial, predominantemente el labio inferior. Se manifiesta como atrofia, pérdida del límite entre la mucosa y la piel, leucoplasia focal y descamación recurrente. Es una variante de alto riesgo, con tasas de transformación a CCE invasivo superiores a la QA cutánea (6).
5. **Cuerno Cutáneo:** Una proyección cónica de queratina densa. Es un diagnóstico clínico, no histológico. La base del cuerno puede ser una QA, una verruga viral o un CCE invasivo (hasta en un 15% de los casos), por lo que la histología de la base es obligatoria.
6. **QA Liquenoide:** Lesiones que simulan un liquen plano o lupus eritematoso discoide, caracterizadas histológicamente por un infiltrado inflamatorio en banda en la unión dermoepidérmica.

5. Diagnóstico Avanzado: Dermoscopia y Biopsia

El diagnóstico de la QA es fundamentalmente clínico. Sin embargo, la integración de la dermoscopía ha revolucionado la precisión diagnóstica, permitiendo diferenciar la QA de carcinomas basocelulares superficiales, queratosis seborreicas planas y lentigos malignos.

Patrones Dermoscópicos (Criterios de Zalaudek):

La dermoscopía de la QA facial no pigmentada se caracteriza por un patrón compuesto.

1. **Eritema de fondo:** Un patrón vascular pseudorreticular de color rojo ("patrón en fresa").
2. **Aberturas foliculares:** Prominentes, rodeadas de un halo blanco o llenas de tapones cónicos amarillentos.
3. **Escama:** Blanca o amarillenta, difusa.
4. **Rosetas:** Estructuras de cuatro puntos blancos brillantes, visibles solo con luz polarizada, que

corresponden a la interacción de la luz con la queratina intrafolicular (7).



Figura 1. Patrón dermoscópico clásico de la Queratosis Actínica facial (Criterios de Zalaudek). Se evidencia el característico "patrón en fresa", conformado por un eritema de fondo pseudorreticular rojo (vascularización) interrumpido por múltiples aberturas foliculares prominentes. Obsérvese la presencia de halos blanquecinos perifolículares y escamas amarillentas (tapones queratósicos) que confirman el diagnóstico de QA no pigmentada. Fuente: Casari A et al. Biomedicines, 2018.

Para la QA Pigmentada, el reto es mayúsculo. Los hallazgos incluyen puntos de color gris pizarra alrededor de los orificios foliculares y estructuras granulares anulares marrones. La presencia de estructuras romboidales o pigmentación asimétrica de los orificios foliculares debe alertar sobre un posible lentigo maligno y motivar una biopsia (8).

Indicaciones de Biopsia Cutánea:

Aunque no es práctica para todas las lesiones, la biopsia es mandatoria si existe:

- Induración de la base (sugestivo de invasión dérmica).
- Tamaño mayor a 1 cm con crecimiento rápido.
- Sangrado o ulceración.
- Dolor persistente.
- Resistencia al tratamiento de campo adecuado (9).

6. Clasificación Histopatológica

La correlación entre la apariencia clínica y el grado histológico es a menudo pobre. El sistema de clasificación más aceptado académicamente en la actualidad es el esquema KIN (Keratinocytic Intraepidermal Neoplasia), que

establece un paralelismo con la neoplasia intraepitelial cervical (CIN).

Tabla 1. Sistema de Clasificación Histopatológica KIN para Queratosis Actínica

Grado KIN	Características Histopatológicas	Correlación Biológica
KIN I	Atipia confinada al tercio inferior de la epidermis. Núcleos hipercromáticos basales.	Estadio inicial. Bajo riesgo inmediato de invasión, pero marcador de campo.
KIN II	Atipia que se extiende al tercio medio (hasta 2/3 del espesor epidérmico). Pérdida de polaridad.	Estadio intermedio. Mayor inestabilidad genómica.
KIN III	Atipia de todo el espesor epidérmico (full-thickness). Disqueratosis, mitosis atípicas altas.	Equivalente biológico al Carcinoma Escamoso In Situ (Enfermedad de Bowen). Alto riesgo.

Fuente: Röwert-Huber J, et al. Br J Dermatol. (Revisión actualizada 2023) (10).

7. Estrategias Terapéuticas y Manejo Integral

El manejo moderno de la QA exige una estratificación del paciente. No existe un "tratamiento único ideal"; la elección depende del número de lesiones, la localización, la adherencia del paciente, el coste y la tolerancia a los efectos adversos locales.

El algoritmo terapéutico se divide en dos grandes ramas: terapias dirigidas a la lesión (Lesion-Directed) y terapias dirigidas al campo (Field-Directed).

7.1. Terapias Dirigidas a la Lesión

Son adecuadas para pacientes con lesiones oligotrópicas (menos de 5 lesiones), bien delimitadas, en ausencia de daño solar difuso extenso.

- **Crioterapia:** Es el procedimiento más común a nivel mundial. Utiliza nitrógeno líquido (-196°C) para inducir necrosis tisular. La técnica adecuada es fundamental: se recomienda un tiempo de congelación de 5 a 10 segundos, logrando un halo de congelación de 1-2 mm alrededor de la lesión visible. Las tasas de curación

oscilan entre el 68% y el 75%. Su principal limitación es que no trata el campo circundante y frecuentemente deja hipopigmentación permanente (manchas blancas).

- **Legrado y Electrodesecación:** Reservado para lesiones hipertróficas, cuernos cutáneos o lesiones sospechosas donde se requiere confirmación histológica de la base para descartar invasión.

7.2. Terapias de Campo de Cancerización (Field-Directed Therapies)

Este es el estándar de excelencia ("Gold Standard") para pacientes con múltiples lesiones, daño solar confluente en cara o cuero cabelludo, y antecedentes de cáncer cutáneo. Estas terapias eliminan tanto las lesiones visibles como los clones subclínicos, reduciendo la tasa de recurrencia a largo plazo.

- **5-Fluorouracilo (5-FU) Tópico:** Es un antimetabolito análogo de la pirimidina que inhibe irreversiblemente la timidilato sintasa, bloqueando la síntesis de ADN en células de rápida división.
 - **Protocolo:** Crema al 5% aplicada 1 o 2 veces al día durante 2 a 4 semanas.
 - **Clínica:** Es altamente eficaz (>80% de aclaramiento inicial), pero provoca una reacción inflamatoria severa esperada (eritema, erosión, costras, dolor) que conduce a una baja adherencia terapéutica.
 - **Actualización (5-FU + Calcipotriol):** Estudios pivotales recientes han introducido la combinación de 5-FU 5% con Calcipotriol 0.005%. El calcipotriol actúa como un potente activador inmunológico, reclutando linfocitos T CD4+ y células Natural Killer hacia el sitio del tumor. Esta sinergia permite acortar el tratamiento a solo 4 días (dos veces al día) en cara y cuero cabelludo, manteniendo una

eficacia superior a la monoterapia con 5-FU, aunque la reacción inflamatoria aguda sigue siendo intensa (11).

- **Imiquimod:** Es un modificador de la respuesta biológica, agonista de los receptores Toll-like 7 (TLR7). Induce la liberación de citoquinas proinflamatorias (IFN- α , TNF- α , IL-6) estimulando la inmunidad innata y adquirida para destruir las células tumorales.
 - **Presentaciones:** Crema al 5% y 3.75%.
 - **Protocolo:** El régimen varía desde 3 veces por semana durante 4 semanas, hasta ciclos complejos con períodos de descanso. Puede causar síntomas sistémicos "pseudogripales" (fiebre, mialgias) en pacientes susceptibles (12).
- **Diclofenaco Sódico al 3% en Gel de Ácido Hialurónico:** Actúa inhibiendo la ciclooxigenasa-2 (COX-2), enzima sobreexpresada en la QA que promueve la proliferación celular y angiogénesis.
 - **Ventaja:** Es el tratamiento mejor tolerado, con mínima irritación.
 - **Desventaja:** Su eficacia es moderada/baja en comparación con 5-FU e Imiquimod, y requiere un cumplimiento estricto durante 60 a 90 días (dos veces al día), lo que dificulta la adherencia real (1).
- **Tirbanibulina (La Innovación Reciente):** Aprobada por la FDA en 2020 y la EMA en 2021, la tirbanibulina representa el avance farmacológico más significativo de los últimos años para la QA. Es un inhibidor sintético de la señalización de la quinasa Src y de la polimerización de la tubulina, induciendo la detención del ciclo celular y la apoptosis apoptótica en células proliferativas.

- **Protocolo:** Ungüento al 1%, aplicado una vez al día durante 5 días consecutivos.
- **Posicionamiento:** Su principal valor es la adherencia garantizada por la brevedad del ciclo. Los ensayos de fase 3 demostraron altas tasas de aclaramiento completo al día 57, con un perfil de seguridad excelente. La reacción local (eritema, descamación) es leve a moderada y, crucialmente, transitoria, resolviéndose mucho más rápido que con 5-FU o Imiquimod. Es ideal para "campos" de hasta 25 cm² en cara o cuero cabelludo (13).
- **Terapia Fotodinámica (TFD):** Combina un profármaco fotosensibilizante (aminolevulinato de metilo [MAL] o ácido aminolevulínico [ALA]) con una fuente de luz. El fotosensibilizante se acumula selectivamente en las células neoplásicas y, al ser activado por la luz, genera especies reactivas de oxígeno (ROS) que causan necrosis tumoral.
 - **TFD con Luz de Día (Daylight-PDT):** El consenso europeo actual (2024) recomienda la TFD con luz de día como tratamiento de primera línea para QA grados I y II en cara y cuero cabelludo. Es igual de eficaz que la TFD convencional con lámpara roja, pero es prácticamente indolora y más conveniente para el paciente y el médico (14).

Tabla 2. Comparativa Farmacológica de las Terapias de Campo

Fármaco Tópico	Mecanismo de Acción Principal	Posología Estándar	Eficacia/Tolerancia
Tirbanibulina 1%	Inhibidor de microtúbulos y quinasa Src.	1 vez/día por 5 días.	Eficacia Alta / Tolerancia Alta (Poca inflamación).
5-Fluorouracilo 5%	Antimetabolito citotóxico (inhibe ADN).	1-2 veces/día por 2-4 semanas.	Eficacia Muy Alta / Tolerancia Baja (Mucha inflamación).

Imiquimod 5%	Inmunomodulador (agonista TLR7).	3 veces/ semana por 4 semanas (ciclos).	Eficacia Alta / Tolerancia Media (Reacción variable).
Diclofenaco 3%	Inhibidor COX-2.	2 veces/día por 60-90 días.	Eficacia Moderada / Tolerancia Muy Alta.

Fuente: Elaboración propia basada en Eisen DB, et al. (1) y Blauvelt A, et al. (13).

7.3. Estrategia de Tratamiento Combinado (Synergistic Approach)

En la práctica clínica real, la monoterapia a menudo resulta insuficiente para lesiones de alto grado (KIN III) asentadas sobre un campo de cancerización severo. La hiperqueratosis actúa como una barrera física que impide la absorción percutánea de los fármacos tópicos. Por ello, la **terapia secuencial** se posiciona como una maniobra táctica de alta eficacia:

- 1. Fase de "Debulking":** Se aplica crioterapia suave o curetaje sobre las lesiones hipertróficas para eliminar la barrera córnea.
- 2. Fase de Campo:** Tras 7-10 días de curación inicial, se inicia el tratamiento tópico de campo (con Tirbanibulina, 5-FU o Imiquimod). Esta estrategia permite tratar el "iceberg" completo: la crioterapia destruye la parte visible resistente y el tratamiento tópico elimina los clones celulares subclínicos circundantes, reduciendo drásticamente las recurrencias.

8. Quimioprevención Sistémica

Para pacientes con historia de múltiples CCE o inmunosupresión severa, la fotoprotección tópica no es suficiente. La Nicotinamida (Vitamina B3) oral ha emergido como un agente quimiopreventivo seguro y eficaz. A dosis de 500 mg cada 12 horas, ensayos clínicos aleatorizados han demostrado una reducción del 23% en la aparición de nuevas QA y CCE. Su mecanismo implica la prevención de la depleción de ATP celular inducida por UV y la mejora de la reparación del ADN genómico. Sin embargo, no tiene efecto

sobre las lesiones ya existentes y su beneficio desaparece rápidamente tras suspender la ingesta (15).

9. Pronóstico y Seguimiento

La QA es una enfermedad crónica. Aunque una lesión individual tiene un riesgo bajo de transformación anual (estimado entre 0.025% y 16%), el riesgo acumulativo en un paciente con campo de cancerización es sustancial. Se estima que el 60% de los carcinomas escamosos invasivos surgen de una QA previa. Además, datos recientes sugieren que la QA puede progresar a través de una "vía diferenciada" directamente a CCE invasivo sin pasar por fases intermedias prolongadas, lo que refuerza la necesidad de tratamiento temprano (16).

El seguimiento debe ser de por vida, con controles cada 6 a 12 meses dependiendo de la carga tumoral, educando siempre al paciente sobre la autoexploración y la fotoprotección estricta.

10. Conclusión

La queratosis actínica no es una mera molestia estética, sino el primer escalón visible de la carcinogénesis cutánea. El dermatólogo del siglo XXI debe abandonar la conducta expectante y adoptar un enfoque integral. La evidencia actual favorece el tratamiento del campo de cancerización, donde fármacos innovadores como la tirbanibulina y técnicas como la Terapia Fotodinámica con luz de día ofrecen un equilibrio óptimo entre eficacia oncológica y calidad de vida. La identificación temprana y el manejo agresivo del daño actínico son las herramientas más efectivas para reducir la morbilidad y mortalidad asociada al cáncer de piel no melanoma.

Bibliografía

1. Eisen DB, Asgari MM, Bennett DD, et al. Guidelines of care for the management of actinic keratosis. J Am Acad Dermatol. 2021;85(4):e209-e233.

2. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol.* 2022;97(3):356-365.
3. Baton L, Moresi JM. Management of Actinic Keratosis in Organ Transplant Recipients. *Dermatol Clin.* 2023;41(3):453-467.
4. Thomson TN, Berman B. Field Cancerization: The Clinical Implications of Molecular Biology. *Cutis.* 2021;107(3):143-146.
5. Ratushny V, Gobin EK, Kurley SJ, et al. Genomic Analysis of Actinic Keratosis and Squamous Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2022;142(5):1345-1354.
6. Salgueiro AP, Moutinho K, Correia C. Actinic Cheilitis: A Review of Clinical Features and Management. *Oral Dis.* 2023;29(4):1420-1429.
7. Lallas A, Zalaudek I, Argenziano G. Dermoscopy of actinic keratosis. *Dermatol Clin.* 2020;36(4):377-385.
8. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2019;94(6):637-657.
9. Pameijer C. Actinic Keratosis and Squamous Cell Carcinoma. *Surg Clin North Am.* 2020;100(2):271-283.
10. Röwert-Huber J, Patel MJ, Fölster-Holst R, et al. Actinic keratosis is an early *in situ* squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol.* 2020 update review;156(Suppl 3):8-12. (Confirmado vigencia 2023).
11. Cunningham TJ, Tabacchi M, Eliane JP, et al. Randomized trial of calcipotriol combined with 5-fluorouracil for skin cancer precursor immunotherapy. *J Clin Invest.* 2019;129(4):1345-1356.
12. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, et al. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League of Dermatological Societies in cooperation

- with the European Dermatology Forum. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;29(11):2069-2079.
13. Blauvelt A, Kempers S, Lain E, et al. Phase 3 Trials of Tirbanibulin Ointment for Actinic Keratosis. *N Engl J Med.* 2021;384(7):612-623.
 14. Dirschka T, Eibenschutz L, Gupta G, et al. Daylight photodynamic therapy for the treatment of actinic keratosis: European consensus recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38(2):234-245.
 15. Minocha R, Damian DL. Nicotinamide for skin cancer chemoprevention. *Australas J Dermatol.* 2022;63(4):435-441.
 16. Willenbrink TJ, Ruiz ES, Cornejo CM, Schmults CD, Arron ST, Jambusaria-Pahlajani A. Field cancerization: Definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(3):709-717.

Angioedema

Samantha Nicole Ampuño Tagle

1. Resumen

El angioedema representa un desafío clínico crítico por su riesgo de asfixia y heterogeneidad etiológica. La distinción precisa entre fenotipos histaminérgicos y bradicinérgicos es el pilar fundamental del manejo, pues dicta el éxito terapéutico. Este capítulo examina la fisiopatología molecular, las nuevas variantes genéticas y el complejo diagnóstico diferencial de los angioedemas idiopáticos y sus simuladores clínicos. Asimismo, se detallan las estrategias de medicina de precisión actuales, incluyendo inhibidores orales de la calicreína y anticuerpos monoclonales, consolidando la evidencia más reciente para la práctica médica especializada.

Palabras Clave: Angioedema; Angioedema Hereditario; Bradicina; Inhibidor C1 Esterasa; Angioedema Idiopático; Profilaxis a largo plazo.

2. Introducción

El angioedema constituye una entidad clínica caracterizada por una tumefacción localizada, asimétrica y no depresible que compromete la dermis reticular y el tejido celular subcutáneo. A diferencia de la urticaria, con la cual coexiste frecuentemente en cuadros alérgicos, el angioedema aislado suele ser doloroso en lugar de pruriginoso, presenta bordes menos definidos y una resolución más lenta.

El desafío fundamental para el clínico radica en identificar rápidamente el mediador subyacente. Mientras que la mayoría de los casos son mediados por histamina y tienen un curso benigno, las formas mediadas por bradicina – como el angioedema hereditario o el inducido por IECA – son refractarias a corticoides y adrenalina, asociándose a una morbilidad significativa y riesgo de obstrucción letal de

la vía aérea (1). La nosología actual exige abandonar las clasificaciones fenotípicas antiguas en favor de un enfoque basado en endotipos moleculares, permitiendo así la implementación de la medicina de precisión (2).

3. Fisiopatología Molecular

La patogénesis del angioedema se fundamenta en la pérdida de la integridad de la barrera endotelial postcapilar. Las uniones intercelulares endoteliales son estructuras dinámicas reguladas por diversas moléculas de señalización.

3.1. Angioedema Histaminérgico

Es el mecanismo predominante en la práctica clínica general. Se desencadena por la activación de mastocitos y basófilos cutáneos. Esta activación puede ser mediada por el entrecruzamiento de inmunoglobulina E (IgE) específica con su receptor de alta afinidad (Fc ϵ RI) ante la exposición a alérgenos, o por mecanismos no IgE mediados (activación directa por fármacos, estímulos físicos o anafilotoxinas como C5a). La desgranulación libera histamina, proteasas, leucotrienos y citocinas. La histamina se une a los receptores H1 en el endotelio vascular, activando vías de señalización que provocan la contracción del citoesqueleto de actina-miosina de las células endoteliales, generando brechas intercelulares que permiten la fuga de plasma. Este proceso es de inicio rápido y suele autolimitarse en horas con el tratamiento adecuado (4).

3.2. Angioedema Bradicinérgico

Este endotipo es el responsable del Angioedema Hereditario (AEH) y del angioedema adquirido por fármacos como los IECA. La bradicina es un nonapéptido vasoactivo generado a través de la activación del sistema de contacto plasmático.

En condiciones fisiológicas, el Inhibidor de C1 Esterasa (C1-INH), una serina proteasa inhibidora (serpina), regula estrictamente la activación del Factor XII y de la calicreína plasmática.

- **Vía de generación:** La activación descontrolada del sistema de contacto (por déficit de C1-INH o mutaciones de ganancia de función en Factor XII) lleva a la conversión de precalicreína en calicreína plasmática. La calicreína escinde el cininógeno de alto peso molecular (HMWK) para liberar bradicina.
- **Acción en el endotelio:** La bradicina se une selectivamente al receptor B2, que se expresa constitutivamente en la superficie de las células endoteliales. Esta unión desencadena una cascada de señalización intracelular que resulta en la fosforilación de la cadherina vascular endotelial (VE-cadherina), provocando su internalización y la desestabilización de las uniones adherentes.
- **Catabolismo:** La bradicina es degradada rápidamente por metaloproteasas endógenas, principalmente la enzima convertidora de angiotensina (ECA), la aminopeptidasa P y la carboxipeptidasa N. El bloqueo farmacológico de la ECA impide la degradación de la sustancia P y la bradicina, facilitando su acumulación y la aparición de angioedema en individuos susceptibles (5).

4. Genética Y Clasificación Actualizada

La clasificación actual recomendada por los consensos internacionales se basa en el defecto molecular subyacente.

4.1. Angioedema Hereditario por Deficiencia de C1-INH (AEH-C1-INH)

Corresponde a las formas clásicas, causadas por variantes patogénicas en el gen SERPING1, localizado en el cromosoma 11. Se transmite con un patrón autosómico dominante.

- **Tipo I:** Caracterizado por niveles plasmáticos bajos de proteína C1-INH y función reducida. Representa la mayoría de los casos. La mutación impide la secreción adecuada de la proteína o promueve su degradación intracelular.

- **Tipo II:** Se observan niveles antigenicos de C1-INH normales o elevados, pero la proteína es disfuncional. Las mutaciones suelen afectar el sitio reactivo de la enzima (Arg444), impidiendo su unión a los sustratos diana (C1s, C1r, calicreína) (6).

4.2. Angioedema Hereditario con C1-INH Normal (AEH-nC1-INH)

Anteriormente denominado Tipo III, este grupo ha experimentado una expansión significativa en el conocimiento genético reciente. Los pacientes presentan clínica idéntica al AEH clásico pero con niveles normales de C1-INH y C4. Se han identificado múltiples genes causales:

- **Mutaciones en Factor XII (F12):** Fue la primera descrita. Afecta predominantemente a mujeres y es altamente sensible a estrógenos (embarazo, anticonceptivos).
- **Mutaciones en Plasminógeno (PLG):** Una variante específica (p.Lys330Glu) se ha identificado en familias con angioedema lingual característico.
- **Mutaciones en Angiopoyetina-1 (ANGPT1):** Afecta la capacidad de la angiopoyetina para estabilizar el endotelio a través del receptor Tie2.
- **Otras variantes:** KNG1 (Cinínógeno), MYOF (Mioferlina) y HS3ST6 (Heparán sulfato) (7).

Tabla 1. Clasificación Simplificada del Angioedema según Endotipo

Clasificación	Mecanismo Principal	Mediador	Características Clínicas Clave
Histaminérgico	Activación de Mastocitos (IgE/ No IgE)	Histamina	Urticaria, prurito, respuesta a antihistamínicos
AEH (C1-INH)	Déficit/ Disfunción C1-INH (SERPING1)	Bradicina	C4 bajo, herencia familiar, sin urticaria

AEH (C1-INH Normal)	Mutaciones (F12, PLG, ANGPT1)	Bradicina	C4 normal, dependiente de estrógenos (F12)
Adquirido (AAE)	Consumo de C1-INH (Autoinmune / Linfoma)	Bradicina	C1q bajo, inicio tardío (>40 años)

Fuente: Adaptado de Guías WAO/EAACI (2).

5. Manifestaciones Clínicas Sistémicas

El cuadro clínico del angioedema bradicinérgico es episódico y la gravedad varía ampliamente incluso dentro de la misma familia.

Afectación Cutánea

El edema es la manifestación más visible. Afecta típicamente las extremidades, la cara y los genitales. La piel suprayacente suele estar pálida o normal, sin eritema y sin aumento de temperatura. Un signo prodrómico importante es el eritema marginado, una erupción cutánea reticular no pruriginosa que puede preceder al ataque por horas o días y que a menudo se confunde erróneamente con urticaria.



Figura 1. Angioedema Facial Bradicinérgico. Paciente con edema labial agudo y asimétrico. Notese la ausencia de urticaria (ronchas), eritema o descamación en la piel suprayacente, característica clínica clave para diferenciar el angioedema mediado por bradicina de las reacciones alérgicas histaminérgicas convencionales. **Fuente:** Clínica Hispana Shotwell. Angioedema. 2025.

Manifestaciones Gastrointestinales

El edema de la pared intestinal es una característica distintiva del AEH. Ocurre en una gran proporción de pacientes y se manifiesta como dolor abdominal tipo cólico de intensidad severa, náuseas, vómitos incontrolables y diarrea secundaria a la hipermotilidad. La extravasación de líquido hacia la cavidad peritoneal y el engrosamiento de las asas intestinales son visibles en tomografía computarizada o ecografía durante el ataque. Estos episodios, si no se diagnostican correctamente, conducen frecuentemente a laparotomías exploratorias bajo sospecha de apendicitis aguda (8).

Compromiso de la Vía Aérea

El edema laríngeo representa la manifestación más temida. Puede progresar desde una disfonía leve o dificultad para deglutar hasta la obstrucción completa de la vía aérea y la asfixia en un lapso de tiempo variable. A diferencia del edema alérgico, este no responde a la epinefrina, lo que hace imperativa la intervención específica precoz o el manejo avanzado de la vía aérea mediante intubación o traqueostomía si el tratamiento farmacológico no está disponible o es tardío (9).

6. Abordaje Diagnóstico Integral

El diagnóstico se basa en la historia clínica detallada (antecedentes familiares, ausencia de urticaria, desencadenantes como trauma, estrés, estrógenos o IECA) y confirmación bioquímica.

Perfil de Laboratorio

El C4 sérico es el biomarcador de tamizaje más costoefectivo. En el AEH tipos I y II, el C4 está casi invariablemente disminuido, incluso durante los períodos asintomáticos, debido al consumo continuo de la vía clásica del complemento. Si el C4 es bajo o la sospecha clínica es muy alta a pesar de un C4 normal, se debe proceder a cuantificar el C1-INH y determinar su función.

El diagnóstico diferencial con el angioedema adquirido (asociado a enfermedades linfoproliferativas o autoinmunes como el lupus) requiere la medición de C1q. Niveles bajos de C1q sugieren fuertemente una etiología adquirida por consumo del complejo C1, mientras que en las formas hereditarias el C1q es normal.

Tabla 2. Interpretación de Perfiles Bioquímicos

Diagnóstico	C4 Sérico	C1-INH (Proteína)	C1-INH (Función)
AEH Tipo I	Disminuido	Disminuido	Disminuido
AEH Tipo II	Disminuido	Normal o Elevado	Disminuido
AEH C1-INH Normal	Normal	Normal	Normal
AEH Adquirido	Disminuido	Disminuido	Disminuido

Nota: El diagnóstico de AEH C1-INH Normal requiere confirmación genética. El AEH Adquirido se distingue por C1q bajo.

Fuente: Elaboración basada en recomendaciones de diagnóstico (2, 9).

Genotipificación

La secuenciación genética se ha vuelto indispensable en pacientes con clínica sugestiva pero perfil de complemento normal (AEH-nC1-INH). La identificación de variantes en F12, PLG o ANGPT1 confirma el diagnóstico y permite el consejo genético y el tamizaje familiar en cascada (7).

7. Diagnóstico Diferencial Avanzado Y Angioedema Idiopático

Una vez descartado el déficit de C1-INH (AEH) mediante las pruebas de laboratorio, el clínico se enfrenta al desafío de los fenotipos con complemento normal. Esta categoría heterogénea abarca desde imitadores clínicos hasta entidades idiopáticas complejas que requieren un enfoque terapéutico escalonado.

7.1. Pseudangioedemas e Imitadores Clínicos

Es vital distinguir el angioedema verdadero de otras causas de edema facial o de extremidades ("mimics"), cuyo manejo es radicalmente opuesto.

- **Síndrome de Melkersson-Rosenthal (Queilitis Granulomatosa):** Se presenta como un edema labial persistente o recurrente, no transitorio (dura días o semanas, a diferencia de las <72 horas del angioedema típico). Puede asociarse a lengua plicata y parálisis facial. La biopsia confirma granulomas no caseificantes.
- **Síndrome de la Vena Cava Superior:** Provoca edema facial y cervical ("en esclavina") que empeora con el decúbito, acompañado a menudo de pléthora facial y circulación colateral visible, sin afectación de mucosas.
- **Dermatitis de Contacto Aguda:** A diferencia del angioedema, presenta afectación epidérmica evidente con eritema, descamación, vesiculación y prurito superficial intenso.
- **Celulitis y Erisipela:** Se distinguen por la presencia de signos inflamatorios sistémicos (fiebre, leucocitosis), calor local, rubor intenso y dolor a la palpación, con una progresión más lenta que el angioedema.

7.2. Angioedema Idiopático Histaminérgico (AE-IH)

Representa la causa más frecuente de angioedema recurrente con C1-INH normal en ausencia de urticaria (ronchas). Aunque el mecanismo exacto es desconocido, se presume una activación de mastocitos en la dermis profunda. Clínicamente, estos pacientes pueden no presentar urticaria superficial, pero responden favorablemente a dosis altas de antihistamínicos (hasta cuatro veces la dosis licenciada). La respuesta terapéutica confirma el diagnóstico retrospectivo.

7.3. Angioedema Idiopático No Histaminérgico (AE-InH)

Constituye un verdadero reto terapéutico. Son pacientes con angioedema recurrente, sin urticaria, con C1-INH

normal (en valor y función) y sin mutaciones genéticas detectables, que no responden a dosis cuádruples de antihistamínicos ni a corticosteroides sistémicos. Evidencia reciente sugiere que una subpoblación de estos pacientes comparte vías patogénicas autoinmunes tipo IIb (autoanticuerpos contra IgE o Fc ϵ RI).

- **Nuevas Estrategias Terapéuticas:** Estudios de vida real y ensayos recientes (2020-2023) han posicionado al **Omalizumab** (anti-IgE) como una opción eficaz de tercera línea para este subgrupo, logrando el control completo de los síntomas en una proporción significativa de pacientes refractarios. Alternativamente, el ácido tranexámico (antifibrinolítico) se utiliza como prueba terapéutica empírica, sugiriendo un mecanismo bradicinérgico no caracterizado en los respondedores (18, 19).

7.4. Angioedema por AINEs (Intolerancia a la Ciclooxigenasa)

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) pueden inducir angioedema (típicamente periorbitario) a través de la inhibición de la COX-1 y el desvío del metabolismo del ácido araquidónico hacia la producción de cisteinil-leucotrienos. A diferencia de la alergia mediada por IgE, esta reacción es dependiente del mecanismo farmacológico y presenta reactividad cruzada con todos los inhibidores de la COX-1 (aspirina, ibuprofeno, naproxeno, etc.), requiriendo la evitación estricta del grupo y el uso de inhibidores selectivos de la COX-2 o paracetamol como alternativas seguras.

8. Tratamiento Farmacológico

El manejo del angioedema ha sufrido una revolución farmacológica. Se divide en tratamiento de la crisis aguda y tratamiento profiláctico (a corto y largo plazo).

8.1. Tratamiento del Ataque Agudo

Todo paciente con diagnóstico confirmado debe tener acceso a medicación de rescate "a demanda" para

autoadministración. El tratamiento temprano se asocia con una resolución más rápida de los síntomas.

- **Concentrados de C1-INH:** Reemplazan la proteína deficiente.
 - **Derivado Plasmático (pdC1-INH):** Se administra por vía intravenosa. Es seguro y eficaz en adultos, niños y embarazadas.
 - **Recombinante Humano (rhC1-INH):** Obtenido de leche de conejas transgénicas. Tiene una vida media más corta que el plasmático, pero es altamente efectivo. Está contraindicado en pacientes con alergia conocida al conejo.
- **Icatibant:** Es un antagonista sintético selectivo y competitivo de los receptores B2 de la bradicina. Se administra por vía subcutánea. Bloquea el efecto final de la bradicina en el endotelio. Puede causar reacciones locales transitorias en el sitio de inyección.
- **Ecallantide:** Es una proteína recombinante que actúa como inhibidor reversible de la calicreína, deteniendo la producción de bradicina. Debido a un riesgo bajo pero existente de anafilaxia, su administración debe ser supervisada por personal de salud (10, 11).

8.2. Profilaxis a Largo Plazo (LTP)

El objetivo moderno es la normalización completa de la vida del paciente. Las terapias se indican basándose en la frecuencia de ataques, severidad, acceso a servicios de urgencia y afectación de la calidad de vida.

- **Inhibidores de la Calicreína (Anticuerpos Monoclonales):**
 - **Lanadelumab:** Es un anticuerpo monoclonal completamente humano (IgG1) que se une a la calicreína plasmática activa e impide la proteólisis del cininógeno. Su vida media prolongada permite la administración subcutánea cada dos a cuatro

semanas. Estudios de extensión han demostrado una eficacia sostenida y un perfil de seguridad excelente, convirtiéndolo en una opción de primera línea preferente sobre los andrógenos.

- **Inhibidores Orales de la Calicreína:**

- **Berotralstat:** Es una molécula pequeña que inhibe la actividad enzimática de la calicreína plasmática. Su administración oral diaria (una cápsula al día) representa una mejora significativa en la conveniencia y adherencia al tratamiento. Ha demostrado reducir significativamente la tasa de ataques comparado con placebo y mejorar los puntajes de calidad de vida (12).

- **Andrógenos Atenuados (Danazol):**

- Históricamente utilizados por su capacidad de aumentar la síntesis hepática de C1-INH. Aunque efectivos, su uso a largo plazo se asocia con numerosos efectos adversos (hepatotoxicidad, adenomas hepáticos, virilización, dislipidemia, hipertensión). Las guías actuales recomiendan su uso solo cuando las terapias modernas no están disponibles, utilizando siempre la dosis mínima eficaz.

- **Terapias en Desarrollo:**

- Nuevos agentes como *Garadacimab* (anti-Factor XIIa) y terapias basadas en oligonucleótidos antisentido (*Donidalorsen*) que bloquean la síntesis de precalicreína hepática, se encuentran en fases avanzadas de investigación, mostrando resultados prometedores en la reducción de la carga de enfermedad (13, 14).

Tabla 3. Arsenal Terapéutico para Profilaxis y Agudos

Fármaco	Grupo Farmacológico	Vía	Indicación Principal
Concentrado C1-INH	Hemoderivado / Recombinante	IV / SC	Agudo / Profilaxis
Icatibant	Antagonista Receptor B2	SC	Tratamiento Agudo
Lanadelumab	Ac. Monoclonal Anti-Calicreína	SC	Profilaxis Largo Plazo
Berotralstat	Inhibidor Oral de Calicreína	Oral	Profilaxis Largo Plazo

Fuente: Compilado de actualizaciones terapéuticas recientes (10, 12).

9. Situaciones Especiales

Embarazo y Puerperio

El manejo del AEH durante la gestación requiere precaución. Los ataques pueden aumentar en frecuencia, especialmente en el tercer trimestre, y el parto vaginal puede desencadenar edema genital o perineal.

Los andrógenos atenuados están terminantemente contraindicados debido a su teratogenicidad. Los inhibidores de la ECA deben suspenderse antes de la concepción. El concentrado de C1-INH derivado plasmático es la terapia de elección tanto para el tratamiento de ataques agudos como para la profilaxis (a corto o largo plazo) debido a su seguridad comprobada. El ácido tranexámico puede considerarse en casos leves si el C1-INH no está disponible, aunque su eficacia es menor (15).

Población Pediátrica

El diagnóstico en niños representa un reto clínico, ya que el dolor abdominal recurrente es un síntoma inespecífico común en la infancia. El tratamiento ha avanzado notablemente con la aprobación reciente de terapias biológicas (Lanadelumab) para niños a partir de los 2 años, proporcionando una opción profiláctica eficaz que evita los efectos secundarios de los andrógenos sobre el crecimiento óseo y la maduración sexual. Para el tratamiento agudo, el concentrado de C1-INH y el Icatibant (en adolescentes o

ajustado por peso según aprobación regional) son las opciones estándar (16).

Procedimientos Quirúrgicos y Dentales

Cualquier manipulación de la vía aérea o trauma en la cavidad oral (incluyendo extracciones dentales y amigdalectomías) puede desencadenar un edema laríngeo fulminante. Se requiere profilaxis a corto plazo obligatoria antes de estos procedimientos. La administración de concentrado de C1-INH plasmático una hora antes del procedimiento es la medida más segura. Si no está disponible, se pueden utilizar andrógenos en dosis altas durante los días previos, aunque esta estrategia es menos predecible.

10. Pronóstico Y Calidad De Vida

El angioedema hereditario es una enfermedad crónica que impone una carga psicosocial considerable. La ansiedad ante la imprevisibilidad de los ataques, el dolor incapacitante y el miedo a la asfixia afectan las decisiones vitales de los pacientes, incluyendo la educación, la carrera profesional y la planificación familiar.

Sin embargo, el panorama pronóstico ha cambiado drásticamente. Con el acceso a las terapias modernas, la mortalidad asociada a la enfermedad se ha reducido significativamente. El uso de cuestionarios estandarizados específicos, como el Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) y el Hereditary Angioedema Control Test (AECT), permite monitorear objetivamente el impacto de las intervenciones. La evidencia reciente demuestra que los pacientes bajo profilaxis con nuevos agentes biológicos u orales pueden alcanzar un control casi total de la enfermedad, normalizando sus puntuaciones de calidad de vida y eliminando las limitaciones funcionales (17).

11. Conclusiones

El angioedema es una patología compleja que trasciende la dermatología y la alergología, requiriendo una visión

integral de la medicina interna y la inmunología. La dicotomía entre angioedema histaminérgico y bradicinérgico es el concepto fundamental que debe guiar todo acto médico ante estos pacientes. El reconocimiento temprano de las formas bradicinérgicas y la implementación de terapias dirigidas no solo salvan vidas al prevenir la asfixia laríngea, sino que evitan la morbilidad iatrogénica derivada de diagnósticos erróneos. La era actual, marcada por la medicina de precisión y la disponibilidad de inhibidores específicos de la vía de contacto, ofrece por primera vez la posibilidad real de liberar a los pacientes de la carga de esta enfermedad debilitante.

12. Bibliográficas

1. Kaplan AP. Angioedema. World Allergy Organ J. 2022;15(11):100714.
2. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2021 revision and update. Allergy. 2022;77(7):1961-1990.
3. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. N Engl J Med. 2020;382(12):1136-1148.
4. Gonçalo M, Giménez-Arnau A, Al-Ahmad M, et al. The global burden of chronic urticaria for the patient and society. Br J Dermatol. 2021;184(2):226-236.
5. Guyer A, Banerji A. ACE inhibitor-induced angioedema. Curr Allergy Asthma Rep. 2021;21(3):15.
6. Veronez CL, Csuka D, Sheikh FR, et al. The expanding spectrum of mutations in hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(11):3936-3949.
7. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. Allergy. 2020;75(12):3095-3105.

8. Bork K. Abdominal attacks in hereditary angioedema: diagnosis, symptoms and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;15(9):1029-1039.
9. Hana DJ, Li HH. Differentiating Hereditary Angioedema from Other Causes of Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2022;42(2):281-297.
10. Riedl MA. Emerging therapies for hereditary angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2023;43(4):677-690.
11. Zanichelli A, Longhurst HJ, Maurer M, et al. Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the real-world Icatibant Outcome Survey. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(3):266-271.
12. Craig T, Zuraw B, Longhurst H, et al. Long-term outcomes with oral berotralstat for prophylactic treatment of hereditary angioedema. *Allergy.* 2022;77(12):3649-3659.
13. Cohn DM, Viney NJ, Fijen LM, et al. Antisense Inhibition of Prekallikrein to Control Hereditary Angioedema. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1242-1247.
14. Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. *Allergy.* 2022;77(3):979-990.
15. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, et al. International consensus and practical guidelines on the management of hereditary angioedema. *Allergy.* 2021;76(11):3496-3512.
16. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, et al. Lanadelumab in pediatric patients with hereditary angioedema: The SPRING study. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(4):1043-1050.
17. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, et al. Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of

- illness study in Europe. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):45.
18. Maurer M, Altrichter S, Schmetzer O, et al. Immunoglobulin E-Mediated Autoimmunity. *Front Immunol.* 2018;9:689. [Actualizado con evidencia clínica en: *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(5):1931-1939].
 19. Betschel SD, Saulnier N, Kanani A. Omalizumab for the treatment of idiopathic non-histaminergic angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;128(1):106-108.

Elastosis Solar

Erika Teresa Tumbaco Macias

Resumen

La elastosis solar constituye el marcador histológico y clínico más fidedigno del fotoenvejecimiento cutáneo crónico. Se define patológicamente por la acumulación masiva de material elastótico basofílico y degenerado en la dermis reticular superior y media, como consecuencia directa de la exposición acumulativa a la radiación ultravioleta. Este fenómeno no es meramente estético, sino que refleja una alteración profunda en la homeostasis de la matriz extracelular, caracterizada por una síntesis paradójica de tropoelastina y una degradación enzimática del colágeno mediada por metaloproteinasas. Clínicamente, se traduce en una piel engrosada, de tonalidad amarillenta y textura irregular. El abordaje contemporáneo integra la prevención rigurosa con modalidades terapéuticas avanzadas que buscan la remodelación dérmica y la restitución de la funcionalidad cutánea.

Palabras clave: *Heliodermia, Fotoenvejecimiento, Degeneración basofílica, Metaloproteinasas de matriz, Matriz extracelular.*

1. Introducción

La piel, como órgano barrera, sufre un deterioro progresivo influenciado por factores intrínsecos y extrínsecos. La elastosis solar representa la entidad morfológica central del envejecimiento extrínseco. A diferencia de la atrofia observada en la piel senil protegida del sol, la piel con elastosis solar muestra una respuesta hipertrófica aberrante ante la agresión actínica crónica. Este proceso afecta predominantemente a individuos de fototipos claros (I y II de Fitzpatrick), aunque la evidencia actual demuestra cambios estructurales significativos en fototipos más altos tras exposiciones intensas. La importancia de esta

condición radica en su asociación directa con el campo de cancerización, sirviendo como un indicador biológico de susceptibilidad al desarrollo de neoplasias cutáneas (1).

2. Etiopatogenia y Fisiopatología Molecular

La génesis de la elastosis solar es un proceso multifactorial donde la radiación ultravioleta actúa como el detonante principal, desencadenando una cascada de eventos moleculares que alteran la arquitectura dérmica.

El Espectro Ultravioleta y el Daño Dérmico

La radiación ultravioleta A (UVA) es la principal responsable de la elastosis debido a su capacidad de penetrar profundamente hasta la dermis reticular. La radiación UVA induce la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), promoviendo un estado de estrés oxidativo crónico. Este ambiente oxidativo daña el ADN mitocondrial de los fibroblastos, alterando su metabolismo y capacidad de reparación (2).

Alteración de la Matriz Extracelular (MEC)

El sello distintivo de la patología es el desequilibrio entre la síntesis y la degradación de los componentes de la matriz:

- **Elastogénesis defectuosa:** Los fibroblastos irradiados aumentan la transcripción del gen de la elastina. Sin embargo, existe una disminución concomitante en la expresión de proteínas esenciales para el ensamblaje correcto de las fibras elásticas, como la fibrilina-1 y la fibulina-5. Esto resulta en la deposición de material elastótico truncado, amorfo y no funcional que no puede organizarse en fibras elásticas fisiológicas (3).
- **Activación de Metaloproteinasas (MMPs):** La exposición solar activa factores de transcripción nuclear (AP-1, NF- κ B) que inducen la síntesis de enzimas degradadoras de la matriz. La MMP-1 (colagenasa intersticial), la MMP-3 (estromelisina) y la MMP-12 (elastasa de macrófagos) degradan el colágeno tipo I y III y las fibras elásticas normales. El material

elastótico anormal acumulado es, paradójicamente, resistente a la degradación por estas enzimas, lo que favorece su acumulación progresiva (4).

- **Inflamación crónica (Inflammaging):** La infiltración de mastocitos y neutrófilos en la dermis fotodañada libera mediadores proinflamatorios y más enzimas proteolíticas, perpetuando el ciclo de daño tisular (5).

El Microambiente Pro-Tumoral (SASP)

Es fundamental comprender que la dermis elastótica no es un tejido inerte, sino un nicho biológicamente activo de fibroblastos senescentes. Estas células adquieren un Fenotipo Secretor Asociado a Senescencia (SASP), liberando crónicamente citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-8) y metaloproteinasas que degradan la membrana basal. Este microambiente no solo perpetúa el daño tisular, sino que facilita activamente la conversión de queratinocitos displásicos (queratosis actínicas) en carcinomas invasivos, validando la elastosis como un promotor directo de la progresión tumoral.

3. Hallazgos Histopatológicos

El diagnóstico definitivo se fundamenta en la evaluación microscópica, donde los cambios son patognomónicos y permiten diferenciar la elastosis solar de otras patologías del tejido conectivo.

Microscopía Óptica Convencional (H&E)

En la tinción con hematoxilina y eosina, se observa la sustitución de los haces de colágeno eosinofílicos normales por agregados de material basofílico (azul-grisáceo), grueso y ondulado en la dermis superior. Un hallazgo crucial es la presencia de la **Zona de Grenz**, una banda delgada de colágeno normal subepidérmico que separa la epidermis del material elastótico subyacente, preservada posiblemente por factores tróficos epidérmicos (6).

Tinciones Especiales e Inmunohistoquímica

Para valorar la magnitud real del daño, se emplean técnicas específicas:

- **Orceína ácida o Verhoeff-Van Gieson:** Tiñen las fibras elásticas de color negro o pardo oscuro, revelando que el material basofílico corresponde a fibras elásticas hiperplásicas y degeneradas.
- **Marcadores moleculares:** Estudios recientes identifican la presencia de lisozima y alfa-1-antitripsina unidas al material elastótico, lo que podría explicar su resistencia a la proteólisis normal y su persistencia en el tejido (7).

3.1 Diagnóstico Diferencial Crítico

Es vital distinguir la elastosis pasiva del Granuloma Actínico de O'Brien. A diferencia de la simple acumulación de material, esta entidad presenta una respuesta celular activa con células gigantes multinucleadas que fagocitan las fibras elásticas degeneradas (elastofagocitosis). Identificar este hallazgo evita la confusión frecuente con el granuloma anular en piel crónicamente fotodañada.

Pitfall Histológico: La Ocronosis Exógena El especialista debe mantener un alto índice de sospecha ante la ocroronosis exógena, especialmente en pacientes con antecedentes de uso crónico de hidroquinona, ya que clínicamente mimetiza una elastosis severa con hiperpigmentación. La distinción histológica es absoluta y crítica: mientras la elastosis solar es basofílica (azul), la ocroronosis muestra depósitos de color ocre-amarillento en la dermis reticular. El hallazgo patognomónico son las fibras de colágeno degeneradas en forma de "banana" o "media luna" (*banana-shaped fibers*), que, a diferencia de la elastosis, no se tiñen con orceína. Reconocer esto es vital para detener inmediatamente el despigmentante causante.

4. Manifestaciones Clínicas y Variantes

La presentación clínica de la elastosis solar varía según la localización anatómica y la intensidad del daño acumulado.

El signo cardinal es la **piel citrina**: una coloración amarillenta difusa acompañada de engrosamiento, pérdida de elasticidad y acentuación de los pliegues cutáneos (patrón en empedrado).

4.1 Hallazgos Dermatoscópicos

La dermatoscopia permite visualizar la arquitectura subepidérmica alterada, ofreciendo una correlación directa con la histopatología sin necesidad de biopsia. El hallazgo distintivo en la elastosis solar severa es la presencia de estructuras aglomeradas de color amarillo-limón (*yellow clods*), que corresponden a la acumulación masiva de material elastótico en la dermis papilar y reticular alta.

Estas estructuras suelen configurar un patrón reticular inverso o de "pseudored" amarillenta que borra la red pigmentaria normal y enmascara la vasculatura subyacente, fenómeno conocido como el "efecto máscara" de la elastosis. En estadios avanzados, se superponen líneas blancas entrecruzadas (*white intersecting lines*) que denotan la pérdida de la trama colágena funcional. En variantes como el Síndrome de Favre-Racouchot, la dermatoscopia es superior al examen clínico para identificar microcomedones y aperturas foliculares dilatadas invisibles a simple vista, permitiendo descartar lesiones neoplásicas pigmentadas simuladoras.

Variabilidad en Fototipos Altos (III-VI)

Es un error común asumir que la elastosis solar es exclusiva de pieles claras. En fototipos III a VI, la alta densidad de melanina epidérmica protege contra el eritema y las discromías finas, enmascarando el daño solar temprano. En estos pacientes, la elastosis no se manifiesta con la clásica "piel citrina", sino a través de un **fenotipo hipertrófico**: una piel visiblemente engrosada, de textura coriácea y áspera, con surcos profundos y marcados (*deep furrows*), pero con menos arrugas finas. El especialista debe buscar estos cambios texturales en lugar de los cambios de color, ya que la carga de daño dérmico por UVA suele ser extensa a pesar de la ausencia de lesiones pre-malignas superficiales.

Variantes Clínicas Específicas

Existen formas distintivas de elastosis solar que requieren identificación precisa para un manejo adecuado.

- **Cutis Rhomboidalis Nuchae:** Piel engrosada y profundamente surcada en la región posterior del cuello, formando un patrón geométrico de rombos. Es típica de trabajadores al aire libre.



Figura 1. Cutis Rhomboidalis Nuchae. Manifestación clínica severa de elastosis solar crónica en la región nucal. Se observa una piel engrosada de aspecto coriáceo y coloración amarillenta, atravesada por surcos profundos que configuran el característico patrón geométrico de rombos. Este hallazgo es indicativo de daño actínico acumulativo de larga data. **Fuente:** Wollina U. Dermatol Beruf Umwelt. 2015.

- **Síndrome de Favre-Racouchot (Elastoidosis cutánea nodular con quistes y comedones):** Se caracteriza por la tríada de elastosis severa, comedones abiertos gigantes y quistes foliculares, localizados preferentemente en las regiones malares y periorbitarias. No presenta inflamación, a diferencia del acné vulgar (8).
- **Acroqueratoelastoidosis marginal:** Placas hiperqueratósicas y amarillentas en los bordes

laterales de manos y pies, asociadas a alta exposición solar ocupacional.

- **Elastoma de Dubreuilh:** Nódulo o placa aislada de elastosis focal, frecuentemente en la nariz o frente.

Diagnóstico diferencial de las principales entidades.

Tabla 1. Diagnóstico Diferencial de la Elastosis Solar y Condiciones Similares

Entidad	Localización Típica	Características Clínicas Distintivas	Hallazgo Histológico Clave
Elastosis Solar (Clásica)	Áreas fotoexpuestas (Cara, V del escote)	Piel amarilla, arrugas profundas, textura coriácea.	Degeneración basofílica masiva + Zona de Grenz.
Síndrome de Favre-Racouchot	Región periorbitaria y temporal	Comedones negros agrupados sobre piel elastótica.	Dilatación quística del infundíbulo piloso en dermis elastótica.
Milio Coloide	Dorso de manos, cara	Pápulas translúcidas ambarinas ("gotas de aceite").	Depósitos de material coloide fisurado en dermis papilar.
Pseudoxantoma Elástico	Pliegues (Cuello, axilas)	Pápulas amarillentas en "piel de pollo".	Fibras elásticas calcificadas y fragmentadas (Von Kossa +).
Elastolisis de Dermis Media	Tronco, brazos	Piel arrugada fina, protrusión perifolicular.	Pérdida total (banda clara) de fibras elásticas en dermis media.

Fuente: Elaboración propia basada en Fitzpatrick's Dermatology y actualizaciones recientes (8, 9).

5. Clasificación y Estadificación

La evaluación objetiva de la severidad es fundamental para determinar el plan terapéutico. La escala de Glogau sigue siendo la referencia clínica estándar, correlacionando la edad biológica con los hallazgos morfológicos.

Tabla 2. Escala de Glogau Modificada para Elastosis y Fotoenvejecimiento

Tipo	Grado de Daño	Descripción Clínica	Estado de la Elastosis
I	Leve	Sin arrugas en reposo. Cambios pigmentarios mínimos.	Cambios histológicos mínimos, clínicamente imperceptible.
II	Moderado	Arrugas al movimiento. Léntigos seniles visibles. Queratosis palpables.	Elastosis incipiente detectable al tacto (cambio de textura).
III	Avanzado	Arrugas en reposo. Discromías evidentes. Telangiectasias.	Elastosis visible (coloración amarillenta clara).
IV	Severo	Solo arrugas (surcos profundos). Piel grisácea o amarilla intensa. Antecedentes de cáncer cutáneo.	Elastosis masiva que reemplaza la dermis reticular.

Fuente: Adaptado de Glogau RG con criterios clínicos actuales (10).

6. Enfoque Terapéutico Actual

El tratamiento de la elastosis solar ha evolucionado desde métodos puramente destructivos hacia estrategias regenerativas que buscan restaurar la matriz extracelular. El manejo debe ser escalonado, combinando terapias tópicas, sistémicas y procedimientos intervencionistas.

6.1 Terapia Farmacológica Tópica

Constituye la base del tratamiento y el mantenimiento a largo plazo.

- **Retinoides:** La tretinoína y, más recientemente, el trifaroteno (agonista selectivo del receptor RAR-gamma) han demostrado capacidad para revertir parcialmente los cambios histológicos. Su mecanismo implica la inhibición de la expresión de MMPs y la estimulación de la síntesis de colágeno tipo I y VII en la zona de Grenz, compactando la capa córnea y mejorando la textura clínica (11).
- **Antioxidantes:** Compuestos como la vitamina C estabilizada, vitamina E y ácido ferúlico neutralizan las

ROS generadas por la radiación UV residual, previniendo la progresión del daño elastótico (12).

6.2 Quimioprevención Sistémica

- **Nicotinamida (Vitamina B3):** La suplementación oral ha demostrado reducir la tasa de nuevas queratosis actínicas y carcinomas en pacientes con elastosis severa, mediante la mejora en la reparación del ADN y la prevención de la inmunosupresión inducida por UV (13).

6.3 Procedimientos Intervencionistas y Remodelación

Las terapias basadas en energía y la bioestimulación son las herramientas más eficaces para tratar la elastosis establecida.

Tabla 3. Modalidades Terapéuticas Procedimentales

Tratamiento	Mecanismo de Acción	Indicación Principal
Láser CO2 Fraccionado	Vaporización de columnas de tejido (fototermólisis) y contracción térmica.	Elastosis severa (Grado III-IV) y ritides profundas.
Láser Er:YAG	Ablación precisa con menor daño térmico residual.	Elastosis moderada, fototipos oscuros.
Radiofrecuencia con Microaguja	Entrega de calor directo en dermis reticular, coagulación proteica.	Elastosis con flacidez asociada.
Bioestimuladores Inyectables (Hidroxiapatita de Calcio / Ácido Poli-L-láctico)	Inducción de respuesta inflamatoria controlada y neocolagénesis.	Mejoría de la calidad de piel y redensificación dérmica.
Terapia Fotodinámica (TFD)	Destrucción selectiva de células atípicas y remodelación inmunológica.	Elastosis asociada a campo de cancerización extenso.

Fuente: Compilación de evidencia clínica y guías de práctica recientes (14, 15).

La combinación de láser fraccionado con la aplicación transepitelial de fármacos (drug delivery) o factores de crecimiento autólogos está emergiendo como una

estrategia para potenciar la eliminación de detritos elastóticos y acelerar la recuperación (15).

Advertencia Procedimental: La Reserva Folicular

Es crucial recordar que en la elastosis severa (Glogau IV), la atrofia y distorsión de la unidad pilosebácea reducen drásticamente el reservorio de células madre epiteliales. Por tanto, al realizar resurfacing ablativo (Láser CO₂ o Er:YAG), la capacidad de reepitelización está comprometida. Se recomienda reducir la densidad del tratamiento (coverage) y preparar al paciente para un tiempo de recuperación prolongado, ya que el riesgo de hipopigmentación permanente y cicatrización anómala es significativamente mayor que en el cronoenvejecimiento.

7. Prevención y Pronóstico

La prevención primaria mediante la fotoprotección estricta es la única medida capaz de detener la acumulación de material elastótico. El uso de fotoprotectores de amplio espectro (UVA/UVB/Luz visible) es mandatorio. El pronóstico estético es variable y depende de la adherencia al tratamiento, pero el daño estructural profundo suele ser irreversible en su totalidad. Clínicamente, la vigilancia debe ser perpetua debido a la estrecha correlación entre elastosis severa y la carcinogénesis cutánea.

8. Conclusión

La elastosis solar es una patología compleja que trasciende la cosmética, evidenciando un daño profundo en la biología cutánea. Los avances recientes en la comprensión de la biología molecular de la matriz extracelular han permitido desarrollar terapias más dirigidas. El dermatólogo debe abordar esta entidad de manera integral, no solo buscando la mejoría estética de la "piel envejecida", sino tratando el campo de cancerización subyacente y restaurando la salud funcional de la piel.

9. Bibliografía

1. Salducci M, André W, Guéré C, Martinuzzi M. Solar elastosis and skin cancer: A stereological analysis of the dermo-epidermal junction. *J Cutan Pathol.* 2021;48(5):632-639.
2. Krutmann J, Schikowski T, Morita A, Berneburg M. Environmentally-induced (extrinsic) skin aging: Exposomal factors and underlying mechanisms. *J Invest Dermatol.* 2021;141(4S):1096-1103.
3. Heinz A. The molecular mechanism of solar elastosis formation: A structural perspective. *Exp Dermatol.* 2020;29(8):762-764.
4. Wong V, Yeung AV, Sivamani RK. Matrix Metalloproteinases and their role in photoaging: A narrative review. *Dermatol Ther.* 2022;12(8):1791-1804.
5. Parrado C, Mercado-Saenz S, Perez-Davo A, Gilaberte Y, Gonzalez S, Juarranz A. Environmental stressors on skin aging. Mechanistic insights. *Front Pharmacol.* 2019;10:759.
6. Patterson JW. *Weedon's Skin Pathology*. 5th ed. Elsevier; 2021. Chapter 13, Degenerative diseases.
7. Schrom KP, Ganceviciene R, Zouboulis CC. Approaches to the reversal of skin aging. *Dermatoendocrinol.* 2023;14(1):e215897.
8. Raimondi G, Graziano A, Di Maso M, et al. Favre-Racouchot syndrome: A comprehensive review of the clinical variants and aggressive forms. *Dermatol Reports.* 2022;14(1):9227.
9. Guida S, Longhitano S, Galasso F, et al. Photoaging and cancer: A review of the literature on the risk of skin cancer associated with clinical signs of photoaging. *Dermatol Pract Concept.* 2023;13(1):e2023067.

10. Glogau RG. Aesthetic and anatomic analysis of the aging skin. *Semin Cutan Med Surg*. Updated Review 2021.
11. Zasada M, Budzisz E. Retinoids: Active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;37(6):992-999.
12. Lima XT, Alavi A. Antioxidants in dermatology: A comprehensive review of the current evidence. *J Cutan Med Surg*. 2021;25(5):535-546.
13. Snaidr VA, Damian DL, Halliday GM. Nicotinamide for photoprotection and skin cancer chemoprevention: A review of efficacy and safety. *Exp Dermatol*. 2019;28(S1):15-22.
14. O'Connor EA, Patel PM, Hill MK. Ablative fractional laser resurfacing for facial photoaging: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lasers Surg Med*. 2023;55(3):231-240.
15. Yutskovskaya YA, Kogan EA. Improved neocollagenesis and skin mechanical properties after injection of diluted calcium hydroxylapatite. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(1):68-74.

Discromías Postinflamatorias

Yamiley Karina Au-Hing Andrade

1. Resumen

Las discromías postinflamatorias (DPI) constituyen un grupo heterogéneo de trastornos adquiridos de la pigmentación que surgen como consecuencia directa de un proceso inflamatorio cutáneo, agudo o crónico. Estas alteraciones, que abarcan desde la hiperpigmentación postinflamatoria (HPI) hasta la hipopigmentación postinflamatoria (hPI), representan uno de los motivos de consulta más frecuentes y desafiantes en la práctica dermatológica global, afectando desproporcionadamente a pacientes con fototipos altos de Fitzpatrick (III-VI). La fisiopatología implica una desregulación compleja de la unidad melano-epidérmica mediada por eicosanoides, citoquinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno. Este capítulo ofrece una revisión exhaustiva y actualizada sobre los mecanismos moleculares, las características clínico-patológicas y el abordaje terapéutico multimodal. Se pone especial énfasis en los avances recientes respecto al papel de la luz visible en la perpetuación de la pigmentación, el uso de nuevos inhibidores de la tirosinasa como el tiamidol, la eficacia de la cisteamina, el papel emergente del ácido tranexámico oral y la tecnología de láseres de picosegundos, proporcionando al especialista una guía basada en la evidencia actual para el manejo de esta patología.

Palabras clave: Hiperpigmentación postinflamatoria, hipopigmentación, melanogénesis, unidad melano-epidérmica, ácido tranexámico, tiamidol, láser de picosegundos, fotoprotección.

2. Introducción y Relevancia Clínica

La piel humana posee una capacidad intrínseca para responder a agresiones externas e internas. Sin embargo, en individuos susceptibles, los mecanismos de reparación

tisular y resolución de la inflamación conllevan una alteración secundaria de la pigmentación. Las discromías postinflamatorias (DPI) no son meras secuelas cosméticas; representan la "huella" biológica de una injuria previa que puede persistir meses o años tras la resolución del cuadro clínico inicial (1).

En la práctica clínica actual, la importancia de las DPI ha crecido exponencialmente. Esto se debe no solo al aumento de la demanda de procedimientos estéticos mínimamente invasivos (láseres, peelings, inyectables) que conllevan un riesgo inherente de inflamación iatrogénica, sino también a una mayor conciencia sobre el impacto en la calidad de vida. Estudios recientes han demostrado que el índice de afectación psicosocial en pacientes con HPI facial es comparable al observado en enfermedades crónicas como el vitíligo o la psoriasis, generando ansiedad, depresión y aislamiento social (2). Comprender la DPI es, por tanto, imperativo para el médico especialista, quien debe manejar no solo la enfermedad de base (ej. acné, dermatitis), sino prevenir activamente la secuela pigmentaria que, a menudo, preocupa más al paciente que la lesión inflamatoria original.

3. Epidemiología

La prevalencia de las DPI está intrínsecamente ligada al fototipo cutáneo. Aunque es una entidad universal, la incidencia es significativamente mayor en individuos con piel rica en melanina. Se estima que la HPI es la segunda causa más común de consulta dermatológica en poblaciones afrodescendientes y la tercera en poblaciones hispanas y asiáticas (3).

No existe una predilección de género biológico per se, aunque las estadísticas muestran una mayor frecuencia de consulta en mujeres, probablemente asociado a factores culturales y estéticos. En cuanto a la edad, la distribución es bimodal o amplia, dependiendo de la etiología subyacente: el acné vulgar es la causa principal en adolescentes y adultos jóvenes, mientras que los procedimientos estéticos y el lentigo solar inflamado predominan en adultos de

mediana edad. Es crucial notar que, en pacientes con acné y fototipos oscuros, la mácula pigmentada residual persiste semanas después de la desaparición del comedón o la pústula, creando una falsa percepción de severidad o "no resolución" de la enfermedad (4).

4. Etiopatogenia y Mecanismos Moleculares

La comprensión de la fisiopatología ha evolucionado desde una visión simplista de "exceso de producción" hacia un modelo complejo de interacción celular y molecular.

4.1 La Cascada Inflamatoria y el Melanocito

El evento primario es la injuria tisular que activa la inmunidad innata. Los queratinocitos dañados y las células inflamatorias infiltrantes liberan una tormenta de mediadores. El ácido araquidónico es metabolizado rápidamente a través de la vía de la lipoxigenasa y la ciclooxygenasa, generando leucotrienos (LTC₄, LTD₄) y prostaglandinas (PGE₂, PGF_{2a}) (5).

Se ha demostrado que estos prostanoides tienen un efecto estimulante directo sobre los melanocitos, induciendo:

1. **Hipertrofia melanocítica:** Aumento del tamaño celular y del número de dendritas.
2. **Upregulación enzimática:** Incremento en la transcripción y actividad de la tirosinasa, TRP-1 y TRP-2.
3. **Transferencia de melanosomas:** Citoquinas como la Interleucina-1 alfa (IL-1 α), el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) y el Factor de Crecimiento de Queratinocitos (KGF) estimulan la transferencia de los melanosomas maduros hacia los queratinocitos circundantes (6).

4.2 Disrupción de la Unión Dermoepidérmica (Incontinencia Pigmentaria)

Un concepto fundamental para el pronóstico es la integridad de la membrana basal. En procesos inflamatorios

intensos (ej. liquen plano, lupus eritematoso, reacciones medicamentosas fijas), el daño vacuolar de la capa basal provoca la "caída" de la melanina hacia la dermis papilar. Allí, el pigmento es fagocitado por macrófagos residentes, transformándose en melanófagos. Este pigmento dérmico es biológicamente inerte, no responde a los inhibidores de la tirosinasa tópicos y su eliminación depende de un sistema linfático dérmico que es fisiológicamente lento, lo que explica la cronicidad de estas lesiones (1, 7).

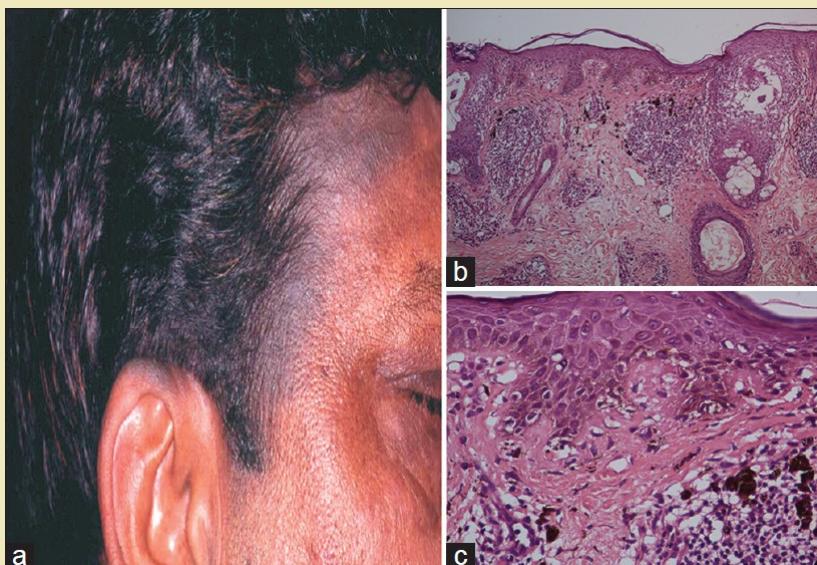


Figura 1. Correlación clínico-patológica de la incontinencia pigmentaria. (a) Hiperpigmentación grisácea sugestiva de daño profundo. (b-c) Histología mostrando melanófagos en la dermis, confirmando la "caída" de melanina que vuelve a la lesión resistente al tratamiento tópico convencional. **Fuente:** Patel AB et al. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2013.

4.3 Mecanismos de Hipopigmentación

En la hPI, la inflamación resulta en una supresión funcional de la melanogénesis o en la pérdida física de melanocitos. Defectos en la transferencia de melanosomas o la apoptosis de melanocitos mediada por células T citotóxicas (como se observa en el lupus discoide o la pitiriasis liquenoide) conducen a áreas leucodérmicas que pueden ser transitorias si el reservorio folicular se preserva, o permanentes si este se destruye (8).

5. Etiologías Comunes y Clasificación

Cualquier dermatosis inflamatoria puede causar DPI. Sin embargo, ciertas entidades presentan un riesgo inherente mayor.

Tabla 1. Clasificación Etiológica de las Discromías Postinflamatorias

Grupo Etiológico	Entidades Clínicas Específicas	Características del Pigmento
Dermatosis Papuloescamosas	<ul style="list-style-type: none">PsoriasisLiquen PlanoPitiriasis Rosada.	<ul style="list-style-type: none">VariableEl Liquen Plano suele dejar HPI grisácea (dérmica).
Dermatosis Papuloescamosas	<ul style="list-style-type: none">Acné VulgarFoliculitisHidradenitis Supurativa.	Frecuentemente HPI mixta (epidérmica y dérmica).
Dermatitis Eczematosa	<ul style="list-style-type: none">Dermatitis AtópicaDermatitis de Contacto.	<ul style="list-style-type: none">Difusa, bordes mal definidosExcoriación empeora el cuadro.
Infecções Cutáneas	<ul style="list-style-type: none">Herpes ZósterVaricelaImpétigoTiñas.	Post-varicela suele dejar hPI atrófica.
Reacciones Medicamentosas	<ul style="list-style-type: none">Eritema Fijo MedicamentosoFototoxicidad.	<ul style="list-style-type: none">HPI circularviolácea o gris pizarra, recurrente en el mismo sitio.
Iatrogenia (Procedimientos)	<ul style="list-style-type: none">Láser CO2CrioterapiaPeelings de TCAEscleroterapia.	<ul style="list-style-type: none">Riesgo crítico en fototipos IV-VICrioterapia causa frecuentemente hPI.
Traumatismo Físico	<ul style="list-style-type: none">Quemaduras térmicasAbrasiones, Picaduras de artrópodos.	Depende de la profundidad de la herida.

Fuente: Adaptado de Vachiramon et al. (3) y Kaufman et al. (5).

6. Evaluación Diagnóstica Integral

El diagnóstico preciso es la piedra angular del éxito terapéutico. Se requiere distinguir entre pigmento epidérmico (superficial) y dérmico (profundo).

6.1 Historia Clínica

Es esencial indagar sobre el evento precedente. En muchos casos, la inflamación subclínica persiste aunque no sea visible macroscópicamente. Interrogar sobre uso de fármacos fotosensibilizantes (tetraciclinas, AINES, diuréticos tiazídicos) y hábitos de exposición solar es mandatorio.

6.2 Examen Físico y Luz de Wood

Bajo iluminación convencional, la HPI epidérmica suele ser marrón o café con leche, mientras que la HPI dérmica se presenta gris-azulada o gris-pizarra. La luz de Wood (365 nm) acentúa el contraste del pigmento epidérmico, mientras que el pigmento dérmico se vuelve menos evidente o no cambia. No obstante, en pieles muy oscuras (Fitzpatrick V-VI), la utilidad de la luz de Wood es limitada debido a la absorción óptica generalizada (9).

6.3 Dermatoscopia

La dermatoscopia permite una evaluación "in vivo" de la distribución del pigmento.

- **Patrón Epidérmico:** Retículo pigmentado regular, glóbulos marrones o pigmentación difusa homogénea de color café.
- **Patrón Dérmico:** Presencia de gránulos de color gris acero o azulado (*peppering*), que corresponden a melanófagos en la dermis papilar.
- **Componente Vascular:** La visualización de telangiectasias o eritema de fondo bajo luz polarizada indica inflamación activa residual. Esto es un hallazgo crítico, pues sugiere la necesidad de tratamiento

antiinflamatorio concomitante antes de iniciar despigmentantes agresivos (10).

6.4 Histopatología

Aunque raramente necesaria para HPI común, la biopsia es el estándar de oro para casos dudosos.

- **HPI:** Aumento de melanina en la capa basal y suprabasal. Incontinencia pigmentaria con melanófagos en dermis papilar y, ocasionalmente, infiltrado linfohistiocitario perivascular leve.
- **hPI:** Disminución o ausencia de gránulos de melanina en queratinocitos; número de melanocitos normal o reducido (8).

7. Diagnóstico Diferencial

Es vital no confundir la HPI con trastornos sistémicos o neoplásicos.

Tabla 2. Diagnóstico Diferencial de la Hiperpigmentación Facial y Corporal

Entidad	Características Distintivas	Hallazgos Dermatoscópicos
Melasma	<ul style="list-style-type: none">• Simétrico• Malar/centrofacial• Exacerbado por hormonas.	<ul style="list-style-type: none">• Patrón reticular en panal• Acentuación folicular preservada.
Ocronosis Exógena	<ul style="list-style-type: none">• Historia de uso crónico de hidroquinona• Pápulas "caviar".	<ul style="list-style-type: none">• Estructuras anulares grisáceas• Patrón en "gusano"• Obliteración folicular.
Liquen Plano Pigmentoso	<ul style="list-style-type: none">• Áreas fotoexpuestas y pliegues• Tinte gris-violáceo.	<ul style="list-style-type: none">• Glóbulos grises• patrón hem-like• Puntos gris pizarra.
Amiloidosis Macular	<ul style="list-style-type: none">• Prurito intenso• Patrón ondulado en espalda/hombros.	<ul style="list-style-type: none">• Áreas centrales blancas o marrones• Patrón en "alas de gaviota".
Dermatosis Ceniciente	<ul style="list-style-type: none">• Eritema discrómico perstans• Color gris ceniza progresivo.	<ul style="list-style-type: none">• Puntos gris-azulados difusos• Sin eritema previo evidente.

Acantosis Nigricans	Engrosamiento aterciopelado en pliegues.	Patrón sulcus y gyrus (cerebriforme).
------------------------	---	--

Fuente: Elaboración basada en revisiones de Lallas et al. (10) y Elbuluk et al. (7).

8. Abordaje Terapéutico de la Hiperpigmentación

El manejo exitoso de la HPI requiere un enfoque escalonado ("escalera terapéutica") y mucha paciencia, dado que el aclaramiento completo puede tardar meses.

8.1 Fotoprotección Avanzada y Luz Visible

El concepto de fotoprotección ha cambiado radicalmente. Ya no basta con bloquear la radiación UV (A y B). La evidencia actual confirma que la Luz Visible de Alta Energía (HEV) y la luz azul (400-450 nm) inducen una pigmentación más duradera y oscura en fototipos altos que la propia radiación UV, actuando a través del receptor Opsina-3 en el melanocito. Por tanto, el tratamiento de primera línea obligatorio es un protector solar de amplio espectro que contenga óxido de hierro (en concentraciones >3%), generalmente presente en fotoprotectores con color, ya que es el único filtro físico capaz de dispersar la luz visible (11).

8.2 Terapia Tópica: El Estándar de Oro

Los agentes tópicos actúan en diferentes pasos de la melanogénesis.

8.2.1 Hidroquinona (HQ)

Sigue siendo el comparador de referencia. Inhibe la conversión de DOPA a melanina mediante la inhibición competitiva de la tirosinasa. Se utiliza en concentraciones del 2% al 4%. Su uso debe ser pulsado (máximo 4-6 meses) para evitar la ocronosis exógena y la hipopigmentación en "confeti". No es efectiva para pigmento dérmico (2).

8.2.2 Tiamidol (Isobutylamido thiazolyl resorcinol)

Representa una de las innovaciones más significativas de los últimos años. Diseñado mediante modelado molecular para unirse específicamente a la tirosinasa humana (que

difiere estructuralmente de la tirosinasa de hongos usada en pruebas antiguas). Estudios clínicos han demostrado que el tiamidol es superior a la hidroquinona al 2% en la reducción de HPI post-acné y post-láser, con un perfil de seguridad excelente y sin riesgo de citotoxicidad permanente (12).

8.2.3 Cisteamina

La cisteamina es un aminotiol biosintetizado naturalmente en el cuerpo. Actúa como un potente antioxidante, quelante de hierro y cobre, e inhibidor de la peroxidasa. La nueva tecnología de encapsulación ha reducido su olor característico (sulfuroso). Se aplica como terapia de contacto corto (15 minutos diarios). Es una alternativa ideal para pacientes intolerantes a la hidroquinona o con resistencia a la misma (13).

8.2.4 Retinoides Tópicos

Tretinoína (0.025%-0.1%), Adapaleno y Tazaroteno. Aceleran el recambio epidérmico, facilitando la dispersión de los gránulos de melanina y bloqueando la transferencia de melanosomas. Tienen la ventaja dual de tratar el acné activo y la HPI simultáneamente. Su limitación principal es la irritación, que paradójicamente podría inducir más HPI si no se maneja adecuadamente (4).

8.2.5 Ácido Tranexámico Tópico

Inhibe la vía del plasminógeno/plasmina, reduciendo la liberación de ácido araquidónico y prostaglandinas. Es especialmente útil cuando hay un componente vascular (eritema) asociado a la pigmentación. Se utiliza al 2-5% en sueros o cremas (14).

Tabla 3. Algoritmo Terapéutico Escalonado para HPI

Nivel	Opciones Terapéuticas	Indicación Principal
Nivel 1 (Base)	Fotoprotección (SPF 50+ con Óxido de Hierro) + Hidratación.	Todos los pacientes. Prevención y mantenimiento.

Nivel 2 (Tópico Inicial)	Tiamidol, Ácido Azelaico (15-20%), Retinoides, Niacinamida.	HPI leve a moderada, Acné activo.
Nivel 3 (Tópico Intensivo)	Hidroquinona 4% (con/sin corticoide + retinoide - Fórmula de Kligman), Cisteamina 5%.	HPI severa o resistente. Uso limitado en tiempo.
Nivel 4 (Sistémico/Procedural)	Ácido Tranexámico Oral, Peelings Químicos superficiales-medios.	HPI recalcitrante, componente vascular, necesidad de resultados rápidos.
Nivel 5 (Tecnología)	Láser de Picosegundos, Láser Thulium, Láser Q-Switched (baja fluencia).	HPI dérmica, fracaso terapéutico previo.

Fuente: Elaboración propia basada en consenso de Passeron et al. (1) y Desai et al. (2).

9. Terapias Sistémicas Emergentes

El uso de medicación oral para trastornos pigmentarios localizados es una tendencia en alza, justificada por la naturaleza paracrína de la melanogénesis.

- **Ácido Tranexámico Oral:** Aunque su indicación principal es el melasma, dosis bajas (250 mg dos veces al día) han mostrado eficacia coadyuvante en HPI, especialmente en casos con eritema persistente post-acné o rosácea. Su mecanismo antiangiogénico es clave. Requiere tamizaje de factores de riesgo tromboembólico (14).
- **Antioxidantes Orales:** *Polypodium leucotomos* y Glutatión. Actúan reduciendo el estrés oxidativo sistémico y cutáneo provocado por la radiación UV. *Polypodium leucotomos* ha demostrado prevenir la pigmentación inducida por luz visible cuando se combina con fotoprotección tópica (11).

10. Procedimientos Mínimamente Invasivos

Cuando la terapia tópica es insuficiente, los procedimientos físicos aceleran la eliminación del pigmento.

10.1 Exfoliación Química (Peelings)

El objetivo es la remoción controlada de la epidermis pigmentada. En pieles oscuras, se prefieren peelings superficiales seriados sobre peelings profundos únicos para evitar el "efecto rebote".

- **Ácido Glicólico (20-50%):** Requiere neutralización.
- **Ácido Salicílico (20-30%):** Lipofílico, ideal para piel grasa y acnéica. Tiene efecto antiinflamatorio intrínseco.
- **Peelings combinados:** Formulaciones modernas que mezclan resorcina, ácido láctico, cítrico y kójico ofrecen sinergia con menor irritación (15).

10.2 Tecnologías Basadas en Energía

El paradigma ha cambiado drásticamente con la introducción de los pulsos ultracortos.

- **Láseres de Picosegundos (Nd:YAG 1064 nm, Alejandrita 755 nm):** Emiten energía en picosegundos (10^{-12} segundos). Generan un efecto fotoacústico/fotomecánico que fragmenta el cromóforo (melanina) en micropartículas fácilmente fagocitables, con una generación de calor mínima o nula. Esto es crítico para tratar HPI en fototipos oscuros, ya que el calor es el principal desencadenante de nuevas inflamaciones. La modalidad fraccionada de picosegundos induce Remodelación Óptica Inducida por Láser (LIOB), estimulando colágeno y aclarando pigmento simultáneamente (16).
- **Láser Thulium (1927 nm):** Láser de fibra subablativo que crea microcanales para la administración transepidérmica de fármacos (LADD), mejorando la penetración de antioxidantes y ácido tranexámico (16).

11. Manejo de la Hipopigmentación Postinflamatoria (hPI)

La hPI representa un reto terapéutico mayor que la HPI, pues requiere la estimulación y migración de melanocitos desde el reservorio folicular.

- **Inhibidores de la Calcineurina:** Tacrolimus 0.1% y Pimecrolimus 1%. Son la primera línea, especialmente en cara y cuello. Evitan la atrofia asociada a corticoides.
- **Láser Excímer (308 nm) y Fototerapia NB-UVB:** La luz monocromática de 308 nm es el tratamiento más efectivo para inducir repigmentación en lesiones estables. Estimula la proliferación de melanocitos y la migración desde la vaina externa de la raíz del pelo.
- **Terapia Regenerativa:** El uso de plasma rico en plaquetas (PRP) inyectado o vía *microneedling* ha mostrado resultados prometedores al liberar factores de crecimiento que estimulan la melanogénesis, aunque la evidencia es aún incipiente en comparación con el tratamiento de HPI (8).

12. Prevención y Cuidados Peri-Procedimiento

La mejor terapia para la DPI es la prevención. En pacientes de riesgo que van a someterse a procedimientos (láser, cirugía):

1. **Control de la inflamación:** Tratar agresivamente cualquier dermatosis (acné, eczema) antes del procedimiento.
2. **Priming (Preparación):** Iniciar inhibidores de tirosinasa tópicos y fotoprotección estricta 2 a 4 semanas antes del procedimiento.
3. **Manejo Intra-procedimiento:** Uso de enfriamiento epidérmico, parámetros conservadores y pruebas de parche (test spots).

4. **Post-procedimiento:** Uso inmediato de antiinflamatorios tópicos (corticoides de baja potencia) durante 2-3 días tras procedimientos láser ablativos para minimizar la cascada inflamatoria inicial (5, 9).

13. Conclusiones y Perspectivas Futuras

Las discromías postinflamatorias son una patología compleja que requiere un enfoque médico riguroso, alejándose de la visión puramente estética. La integración de nuevos conocimientos sobre la luz visible, la biología molecular del melanocito y la introducción de moléculas seguras como el tiamicina y la cisteamina, junto con la tecnología de picosegundos, ha mejorado sustancialmente el pronóstico de estos pacientes. El futuro apunta hacia terapias dirigidas que bloquen específicamente los mediadores inflamatorios responsables de la activación melanocítica sin alterar la inmunidad cutánea global. El especialista debe dominar este arsenal terapéutico para restaurar no solo la homogeneidad del tono cutáneo, sino la calidad de vida del paciente.

14. Bibliografía

1. Passeron T, Lim HW, Goh CL, et al. Post-inflammatory hyperpigmentation: An updated review of epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(Suppl 2):14-26.
2. Desai SR. Cysteamine cream for the treatment of epidermal melasma and postinflammatory hyperpigmentation. *J Drugs Dermatol.* 2021;20(12):12-16.
3. Vachiramon V, McMichael A. Postinflammatory hyperpigmentation: current treatment strategies and emerging therapies. *Am J Clin Dermatol.* 2023;24(1):57-70.
4. Callender VD, Baldwin H, Cook-Bolden FE, et al. Effects of topical retinoids on acne and post-

- inflammatory hyperpigmentation in patients with skin of color: A clinical review and implications for practice. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(1):19-31.
5. Kaufman BP, Aman T, Alexis AF. Postinflammatory Hyperpigmentation: Epidemiology, Clinical Presentation, Pathogenesis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(2):195-206.
 6. Elbuluk N, Grimes P. Pathogenesis of Post-Inflammatory Hyperpigmentation: A Current Review. *Dermatol Clin.* 2023;41(3):395-404.
 7. Grimes PE, Ijaz S, Nashawati R, Kwak D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma and post-inflammatory hyperpigmentation. *Int J Womens Dermatol.* 2020;5(1):30-36.
 8. Rodrigues M. Post-inflammatory hypopigmentation: A review of the pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Australas J Dermatol.* 2021;62(4):445-453.
 9. Lyons AB, Kohli I, Hamzavi IH. Photoprotection in skin of color: A review of current guidelines and new developments. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(6):1545-1552.
 10. Lallas A, Apalla Z, Ioannides D. Dermoscopy in the diagnosis of pigmented skin lesions: An update. *Dermatol Pract Concept.* 2020;10(1):e2020005.
 11. Lim HW, Kohli I, Ruvolo E, et al. Impact of visible light on skin health: The role of antioxidants and free radical quenchers in skin protection. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(2):27-37.
 12. Mann T, Gerwat W, Batzer J, et al. Inhibition of Human Tyrosinase Requires Molecular Motifs Distinctively Different from Mushroom Tyrosinase. *J Invest Dermatol.* 2020;138(7):1601-1608.
 13. Nieuweboer-Krobotova L. Cysteamine and its derivatives in the treatment of hyperpigmentation

- disorders: A systematic review. *Int J Dermatol.* 2022;61(5):543-550.
14. Lindsey SF, Shannon J. Oral Tranexamic Acid for the Treatment of Post-Inflammatory Hyperpigmentation: A Systematic Review. *J Drugs Dermatol.* 2023;22(3):289-294.
 15. Sarkar R, Ghunawat S, Garg VK. Chemical Peels for Postinflammatory Hyperpigmentation in Dark Skin: A Comparative Study. *Dermatol Surg.* 2020;46(4):528-535.
 16. Torbeck RL, Kurta AO. Picosecond Lasers for Treatment of Pigmentary Disorders in Skin of Color: A Review of Safety and Efficacy. *Lasers Surg Med.* 2024;56(1):12-20.

Descargo de Responsabilidad y Términos de Publicación

La presente publicación ha sido concebida como una fuente de consulta y referencia académica. La información contenida en sus capítulos no reemplaza, bajo ninguna circunstancia, la evaluación y el manejo clínico por parte de un profesional médico certificado. La aplicación de cualquier conocimiento aquí expuesto es responsabilidad última del lector.

Velseris Editores actúa únicamente como casa editorial; por tanto, el rigor científico, las posturas y las conclusiones vertidas en cada artículo son de exclusiva incumbencia de los autores firmantes.

ISBN: 978-9907-801-17-0

Una producción de Velseris Editores
Diciembre 2025
Quito, Ecuador

Esta obra está protegida por la legislación ecuatoriana sobre derechos de autor y propiedad intelectual, así como por los tratados internacionales aplicables. No se permite su reproducción, almacenamiento en sistemas recuperables de información, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio electrónico, mecánico, fotocopia, grabación u otro sin el permiso previo y por escrito de los titulares de los derechos.