

Dermatología Clínica: de la Genética a la Senescencia

**Yulissa Gabriela Prado Vilela
Mery Pastora Burgos Ruiz
Stefany Katherine Correa Villavicencio
María José González Palacios
Edwin Stalin Lucas Baño**

Dermatología Clínica: De La Genética a la Senescencia

Índice

Cronoenvejecimiento, Fragilidad Cutánea y Manejo de Úlceras Crónicas	5
Yulissa Gabriela Prado Vilela	5
Epigenética Cutánea y Envejecimiento Prematuro	22
Mery Pastora Burgos Ruiz	22
Vasculitis Cutánea	35
Stefany Katherine Correa Villavicencio	35
Lupus	49
María José González Palacios	49
Esclerodermia	63
Edwin Stalin Lucas Baño	63

Datos de Autores

Yulissa Gabriela Prado Vilela

Médica Universidad Católica de Cuenca
Médico General

Mery Pastora Burgos Ruiz

Médico General Estatal de Guayaquil
Médico

Stefany Katherine Correa Villavicencio

Médica General Universidad Católica de Cuenca
Médico Salud SA

María José González Palacios

Médico Universidad de Guayaquil

Edwin Stalin Lucas Baño

Médico Universidad de Guayaquil
Médico General en Funciones Hospitalarias
Hospital General del Norte de Guayaquil los
Ceibos

Yulissa Gabriela Prado Vilela

Resumen

El envejecimiento cutáneo es un proceso biológico complejo, impulsado tanto por factores intrínsecos (cronoenvejecimiento) como extrínsecos. El cronoenvejecimiento conduce progresivamente a una pérdida de la integridad estructural y funcional de la piel, culminando en estadios avanzados en el síndrome de insuficiencia cutánea crónica conocido como dermatoporosis o fragilidad cutánea. Esta condición predispone dramáticamente a la aparición de lesiones por desgarro, hematomas y un retraso severo en la cicatrización. Paralelamente, la fragilidad cutánea en el paciente geriátrico constituye el terreno ideal para el desarrollo de úlceras crónicas (venosas, arteriales, por presión o mixtas), cuyo manejo representa un desafío médico significativo. Este capítulo detalla los mecanismos fisiopatológicos del cronoenvejecimiento, el diagnóstico integral de la fragilidad cutánea y ofrece un abordaje estructurado, basado en la evidencia, para el diagnóstico y tratamiento de las úlceras crónicas, incluyendo terapias de vanguardia y el abordaje del lecho de la herida mediante el concepto TIME.

Introducción

La piel, al igual que el resto de los órganos, sufre un deterioro fisiológico progresivo con el paso del tiempo. Sin embargo, a diferencia de otros órganos, el

envejecimiento cutáneo es visible y está mediado por una interacción bimodal: el fotoenvejecimiento (daño ambiental) y el cronoenvejecimiento (envejecimiento intrínseco o genéticamente programado).

Mientras que el fotoenvejecimiento se caracteriza por elastosis, discromías y un aumento en el riesgo de carcinogénesis, el cronoenvejecimiento se manifiesta principalmente por atrofia tisular, pérdida de elasticidad y xerosis. Cuando este proceso intrínseco alcanza un umbral crítico, se desarrolla la **fragilidad cutánea profunda** o **dermatoporosis** (Kaya y Saurat, 2020). Este estado de "falla cutánea" disminuye drásticamente el umbral de resistencia a traumatismos menores, perpetuando soluciones de continuidad que, sumadas a comorbilidades vasculares o metabólicas, evolucionan invariablemente hacia **úlceras crónicas**. El manejo de estas lesiones exige al médico no solo el tratamiento local de la herida, sino una comprensión profunda de la biología del envejecimiento tisular subyacente.

Epidemiología

El impacto demográfico del envejecimiento global ha convertido a la fragilidad cutánea y a las úlceras crónicas en una epidemia silenciosa.

- **Dermatoporosis:** Se estima que la prevalencia clínica de fragilidad cutánea severa afecta hasta al 32% de los individuos mayores de 60 años, aumentando exponencialmente a partir de la octava década de la vida (Ganceviciene et al., 2022).



Manifestaciones clínicas de la dermatoporosis y el cronoenvejecimiento avanzado. Se observa atrofia cutánea severa con el aspecto de "papel de fumar" en la frente y el dorso de las manos. Coexisten múltiples lentigos solares y queratosis actínicas dispersas, signos de daño actínico crónico. La pérdida de soporte dérmico se manifiesta por la laxitud de la piel y la prominencia de las estructuras vasculares subyacentes. Este fenotipo clínico representa el estado de insuficiencia cutánea que predispone a laceraciones y úlceras de difícil cicatrización.

- **Úlceras crónicas:** A nivel mundial, las heridas de difícil cicatrización afectan aproximadamente al 1% al 2% de la población general, pero esta cifra se eleva a más del 5% en pacientes mayores de 80 años. Las úlceras venosas representan el 70% de las úlceras de las extremidades inferiores, seguidas de las arteriales (10-20%) y neuropáticas (15-25%) (Sen, 2021).
- **Costos:** El manejo de úlceras crónicas consume una proporción sustancial de los presupuestos de salud pública, debido a la hospitalización prolongada, el uso de apósitos avanzados y las complicaciones asociadas.

Fisiopatología

Cronoenvejecimiento y Dermatoporosis

El envejecimiento intrínseco está mediado por el acortamiento de los telómeros, estrés oxidativo mitocondrial y alteraciones endocrinas (disminución de estrógenos y andrógenos). A nivel histológico y molecular, se caracteriza por:

1. **Aplanamiento de la unión dermoepidérmica:** Disminución de la superficie de contacto entre la dermis y la epidermis, lo que reduce la transferencia de nutrientes y debilita la adhesión, predisponiendo a desgarros cutáneos (skin tears).
2. **Senescencia fibroblástica:** Los fibroblastos senescentes adoptan un fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP), liberando citocinas proinflamatorias e incrementando la producción de metaloproteinasas de matriz (MMPs), las cuales degradan el colágeno y la elastina.
3. **Alteración de la matriz extracelular (MEC):** Se produce una reducción del 1% anual en el colágeno tipo I y tipo III a partir de la edad adulta. Adicionalmente, hay una regulación a la baja del receptor CD44, esencial para la fijación del ácido hialurónico, lo que explica la atrofia dérmica severa y la pérdida de turgencia (Kaya et al., 2022).

Fisiopatología de la Úlcera Crónica

Una herida aguda sigue un proceso de cicatrización lineal (hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación). En contraste, la úlcera crónica en piel

frágil queda "atrapada" en una **fase inflamatoria persistente**. Esto se debe a:

- Hipoxia tisular crónica (secundaria a estasis venoso o isquemia arterial).
- Desequilibrio proteolítico: Niveles exacerbados de MMPs y disminución de los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMPs), lo que destruye los factores de crecimiento y los nuevos lechos capilares.
- **Biofilms bacterianos:** Estructuras tridimensionales de bacterias incrustadas en una matriz de exopolisacáridos que confieren resistencia a los antibióticos y perpetúan la inflamación (Kirsner et al., 2023).

Factores de Riesgo

El desarrollo de complicaciones asociadas al cronoenviejecimiento es multifactorial.

- **Intrínsecos:** Edad mayor de 60 años, genética, deficiencia estrogénica postmenopáusica.
- **Iatrogénicos / Farmacológicos:** Uso crónico de corticosteroides tópicos o sistémicos (el factor de riesgo modificable más potente para la dermatoporosis), anticoagulantes (aumentan la severidad de la púrpura senil).
- **Sistémicos:** Insuficiencia venosa crónica (IVC), enfermedad arterial periférica (EAP), diabetes mellitus, desnutrición proteico-calórica, deficiencia de vitamina C y zinc.
- **Mecánicos:** Inmovilidad prolongada, alteraciones de la marcha, uso de calzado inadecuado.

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones deben dividirse en los signos del terreno subyacente (fragilidad) y la lesión ulcerosa per se.

Síndrome de Fragilidad Cutánea (Dermatoporosis)

Localizada predominantemente en áreas fotoexpuestas y zonas de trauma recurrente (antebrazos, pretibial, dorso de manos).

- Atrofia cutánea severa (piel en "papel de fumar").
- Púrpura senil de Bateman.
- Pseudocicatrices estelares (lesiones blanquecinas, espontáneas).
- Laceraciones o desgarros cutáneos (*skin tears*).
- Hematomas disecantes profundos (urgencia dermatológica que puede causar necrosis suprayacente).

Úlceras Crónicas

La clínica varía según la etiología subyacente. Se ilustra en la tabla comparativa en la sección de Diagnóstico Diferencial.

Diagnóstico

1. Diagnóstico Clínico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. En la evaluación de una úlcera, se debe aplicar una anamnesis exhaustiva y exploración física, documentando:

- **Localización y tamaño:** Medición objetiva en centímetros (longitud, anchura, profundidad).
- **Características del lecho de la herida:** Porcentaje de tejido de granulación (rojo),

esfacelos (amarillo/fibrina) o necrosis (negro/escara).

- **Exudado:** Cantidad (leve, moderado, abundante) y calidad (seroso, purulento, hemorrágico).
- **Bordes y piel perilesional:** Presencia de maceración, eritema (celulitis vs dermatitis por estasis), hiperqueratosis.
- **Evaluación vascular (Obligatoria):** Palpación de pulsos periféricos y cálculo del **Índice Tobillo-Brazo (ITB)** mediante Doppler portátil. Un ITB normal es de 0.9 a 1.3. Un ITB <0.9 indica enfermedad arterial periférica; un ITB <0.5 indica isquemia crítica severa (contraindica la terapia compresiva).

2. Diagnóstico Dermatoscópico

Si bien su uso es incipiente en heridas crónicas, la dermatoscopia de los bordes permite:

- Identificar telangiectasias y patrones capilares específicos de insuficiencia venosa.
- Distinguir el eritema secundario a infección (patrón vascular difuso) del eritema por dermatitis de estasis (vasos punteados sobre fondo amarillento/ocre).
- Identificar tempranamente signos de malignización en los bordes (glóbulos azul-gris, vasos polimorfos).

3. Diagnóstico Histopatológico

La biopsia no es rutinaria en úlceras típicas.

Indicaciones de biopsia:

- Úlcera refractaria al tratamiento óptimo durante más de 4 a 6 semanas.

- Bordes exofíticos, sobreelevados, o lecho hemorrágico friable.
- Sospecha de etiología atípica (vasculitis, enfermedad granulomatosa).

Característica	Úlcera Venosa	Úlcera Arterial	Úlcera Neuropática (Diabética)
Localización	Área de la polaina (maléolo medial).	Distal (dedos del pie, maléolo lateral, talón).	Puntos de presión en planta del pie, cabezas de metatarsianos.
Bordes	Irregulares, planos.	Regulares, definidos ("en sacabocados").	Hiperqueratósicos (callosidad perilesional).
Lecho	Granulación presente, exudado abundante.	Pálido, necrótico, con escara seca.	Profundo, tejido de granulación pálido.
Dolor	Leve a moderado (mejora al elevar la pierna).	Severo, claudicación intermitente (empeora al elevar la pierna).	Indolora (hipoestesia/ anestesia local).
Piel perilesional	Dermatitis de estasis, lipodermatoesclerosis, edema.	Piel brillante, atrófica, sin vello, fría, palidez a la elevación.	Piel seca, fisurada, deformidad estructural (Pie de Charcot).
Pulsos e ITB	Pulsos presentes, ITB >0.9.	Pulsos disminuidos/ ausentes, ITB <0.9.	Pulsos presentes (a menos que haya componente isquémico mixto).

- Descarte de **Úlcera de Marjolin** (Carcinoma Espinocelular originado sobre una herida crónica).
- *Hallazgos en dermatoporosis*: Adelgazamiento epidérmico, homogeneización y pérdida severa de fibras colágenas en dermis reticular, ausencia de infiltrado inflamatorio primario (Lombardi et al., 2024).

Diagnóstico Diferencial

Es vital clasificar correctamente la úlcera para guiar la terapéutica.

Otras causas menos frecuentes a descartar incluyen: Pioderma gangrenoso, úlceras hipertensivas (Úlcera de Martorell), úlceras infecciosas (micobacterias atípicas, leishmaniasis) y úlceras neoplásicas (carcinoma basocelular, espinocelular, melanoma amelanótico).

Tratamiento

El enfoque terapéutico debe ser integral, abordando tanto la prevención en la piel frágil como el tratamiento activo de la úlcera.

1. Tratamiento de la Dermatoporosis y Fragilidad Cutánea (Prevención)

- **Cuidado básico**: Uso de limpiadores sin jabón (syndets) con pH ácido. Secado mediante toques, sin fricción.
- **Emoliencia intensiva**: Cremas con base de ceramidas, urea a bajas concentraciones (5%) y glicerina para restaurar la función barrera.
- **Intervenciones activas**: El uso de preparaciones tópicas con **ácido hialurónico fragmentado** y **retinol** ha demostrado restaurar parcialmente el grosor de la matriz extracelular al estimular el

receptor CD44 y promover la síntesis de colágeno (Kaya y Saurat, 2020).

- **Protección mecánica:** Uso de vendajes protectores tubulares o espinilleras en pacientes de alto riesgo de traumatismo.

2. Tratamiento de la Úlcera Crónica (Esquema TIME)

El estándar de oro para el manejo del lecho de la herida es el acrónimo **TIME** (Schultz et al., 2021).

T - Tejido no viable (Control del tejido)

- **Desbridamiento:** Esencial para eliminar esfacelos y necrosis celular que albergan bacterias. Puede ser cortante (bisturí/cureta), autolítico (hidrogeles que promueven la humedad natural para destruir tejido muerto), enzimático (colagenasa) o biológico (terapia con larvas de *Lucilia sericata*).

I - Infección e Inflamación

- Todas las úlceras crónicas están colonizadas, pero solo deben tratarse con antibióticos sistémicos aquellas con signos clínicos de **infección profunda** (celulitis perilesional >2 cm, linfangitis, fiebre, aumento súbito del dolor, tejido de granulación friable).
- Para la colonización crítica y control de biofilms: Se prefieren apósitos antimicrobianos de liberación sostenida (plata nanocristalina, apósitos impregnados con yodo cadexómero o polihexametilen biguanida [PHMB]).

M - Mantenimiento de la Humedad (Moisture)

El principio fundamental es curar en un ambiente húmedo fisiológico. No debe permitirse que la herida se seque ni que se macere.

- *Heridas muy exudativas*: Alginatos de calcio o apósitos de espuma de poliuretano (espumas hidrofílicas).
- *Heridas secas*: Hidrogeles cubiertos con un apósito secundario transparente (poliuretano).

E - Epitelización de los Bordes (Edge)

Si los bordes no avanzan tras optimizar el lecho, se deben reevaluar factores sistémicos y considerar terapias avanzadas.

3. Opciones de Primera Línea Según Etiología

- **Úlceras Venosas**: La piedra angular es la **Terapia Compresiva**. El uso de vendajes multicapa o medias de compresión graduada (30-40 mmHg) es obligatorio para revertir la hipertensión venosa profunda, siempre que el ITB sea >0.8 .
- **Úlceras Arteriales**: Derivación urgente a cirugía vascular para **revascularización** (endovascular o bypass). Contraindicado el desbridamiento cortante agresivo y la compresión en lesiones con isquemia crítica hasta no asegurar el flujo sanguíneo.
- **Úlceras por Presión**: Redistribución de presión mediante colchones antiescaras, cambios posturales cada 2 horas y soporte nutricional agresivo.

4. Nuevas Terapias Basadas en Evidencia

- **Terapia de Presión Negativa (TPN)**: Aplicación de presión subatmosférica controlada. Reduce el edema, elimina exudado y estimula la angiogénesis mediante microdeformación mecánica del tejido. Altamente efectiva en

heridas cavitadas y preparación para injertos (Apelqvist et al., 2022).

- **Sustitutos Cutáneos y Bioingeniería:** Matrices dérmicas acelulares (derivadas de fuentes bovinas, porcinas o humanas) y equivalentes epidérmicos cultivados que proporcionan un andamiaje celular temporal y liberan factores de crecimiento directos al lecho (Falanga et al., 2023).
- **Plasma Rico en Plaquetas (PRP):** Aplicación tópica o inyectada en los bordes para liberar factores de crecimiento autólogos (PDGF, TGF- β , VEGF) que superan el bloqueo senescente.
- **Oxigenoterapia Tópica Continua (TOT):** Promueve la actividad de macrófagos y fibroblastos en heridas hipóxicas donde la terapia sistémica con cámara hiperbárica no es factible.

5. Manejo en Poblaciones Especiales

- **Ancianos Frágiles (Geriatría):** En pacientes con expectativa de vida limitada o demencia severa, el objetivo principal cambia del cierre total de la herida a la paliación: control del dolor, manejo del olor (apósitos de carbón activado), prevención de infecciones severas y confort.
- **Pacientes Diabéticos con Falla Renal:** Requerirán abordaje multidisciplinario riguroso para control metabólico y vascular, ajustando frecuentemente las opciones de desbridamiento según su estado de coagulación y riesgo isquémico.

Complicaciones

- Infección de tejidos blandos y profundos: Celulitis, abscesos, tenosinovitis.
- **Osteomielitis:** Frecuente en úlceras por presión sacras o diabéticas plantares que alcanzan plano óseo (probabilidad >90% si se palpa hueso con sonda estéril).
- **Transformación neoplásica:** La Úlcera de Marjolin aparece en un 1-2% de úlceras crónicas de larga data. Es un carcinoma epidermoide muy agresivo y con alta tasa de metástasis ganglionares.
- **Impacto psicosocial y sistémico:** Aislamiento social debido al olor y dolor, depresión clínica, riesgo de sepsis y necesidad de amputación (particularmente en etiología isquémica-diabética).

Pronóstico

El pronóstico de curación de una úlcera crónica en el contexto de piel envejecida depende drásticamente del diagnóstico etiológico temprano y de la corrección de factores sistémicos.

- Con un abordaje óptimo que incluya compresión adecuada, las tasas de curación de úlceras venosas a las 24 semanas pueden superar el 70-80%.
- Sin embargo, las tasas de recurrencia en pacientes con cronoenvejecimiento e insuficiencia venosa son altas (hasta 30-50% en el primer año), lo que subraya la necesidad de educación continua, mantenimiento de compresión preventiva y cuidado de la dermatoporosis subyacente de forma vitalicia.

Algoritmo Práctico de Manejo (Paso a Paso)

1. Evaluación Inicial del Paciente:
 - Evaluar el estado general, nutrición y comorbilidades.
 - Evaluar la piel perilesional: buscar signos de dermatoporosis avanzada.
2. Diagnóstico Etiológico Local:
 - Medición de ITB obligatorio.
 - $ITB < 0.8$: Referir a cirugía vascular. Evitar desbridamiento agresivo.
 - $ITB > 0.8$: Evaluar etiología venosa o de presión.
3. Preparación del Lecho de la Herida (TIME):
 - **T**: ¿Hay tejido necrótico? → Sí: Desbridar (autolítico, cortante, enzimático).
 - **I**: ¿Hay signos de infección? → Local: Apósitos con plata/iodo. Sistémica: Cultivo y antibióticos orales/IV.
 - **M**: ¿Exudado? → Abundante: Alginato/Espuma. Escaso/Seco: Hidrogel.
 - **E**: ¿Bordes estancados? → Considerar factores de crecimiento o apósitos biológicos.
4. Terapia Dirigida según Etiología:
 - Venosa: Aplicar sistema de compresión multicapa (si ITB es seguro).
 - Presión: Alivio de presión absoluto de la zona.
5. Reevaluación Continua:
 - Medir herida cada semana.
 - Si reducción del área $< 30\%$ en 4 semanas → Replantear diagnóstico, considerar biopsia para descartar malignidad o cambiar estrategia avanzada (ej. Terapia de Presión Negativa).
6. Fase de Mantenimiento:

- Una vez epitelizada: Cuidado de la piel con emolientes, retinoides tópicos (en dermatoporosis no aguda) y compresión de mantenimiento permanente (medias).

Puntos Clave para la Práctica Clínica

- La **dermatoporosis** no es una simple "piel envejecida", sino una insuficiencia cutánea crónica extrema que requiere prevención activa con emolientes y protección mecánica.
- Toda úlcera de extremidades inferiores **exige la medición del Índice Tobillo-Brazo (ITB)** antes de aplicar terapia compresiva o realizar desbridamiento agresivo.
- El abordaje de las heridas crónicas no consiste solo en poner una crema; se debe aplicar de forma sistemática el concepto **TIME** para transformar el entorno hostil de la úlcera en un lecho que promueva la curación.
- El uso de antibióticos sistémicos o tópicos indiscriminados **no mejora la cicatrización** y fomenta las resistencias. Solo están indicados ante signos claros de infección invasiva.
- Una úlcera crónica que no muestra signos de curación (reducción <30%) tras 4-6 semanas de manejo estándar debe considerarse para **biopsia de borde** para descartar transformación neoplásica (Úlcera de Marjolin).

Bibliografía

1. Apelqvist J, et al. 2022. Evidence-based guidelines for the use of negative pressure wound therapy in chronic wounds. *Journal of Wound Care*. 31(S1): 1-18.

2. Falanga V, Isseroff RR, Soulika AM, Romanelli M, Margolis D, Cohen S. 2023. Chronic wounds. *Nature Reviews Disease Primers*. 9(1): 50.
3. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. 2022. Skin anti-aging strategies: An update on dermatoporosis and skin frailty. *Dermato-Endocrinology*. 14(1): 120-135.
4. Kaya G, Saurat JH. 2020. Dermatoporosis: A Chronic Cutaneous Insufficiency/Fragility Syndrome. Clinicopathological Features, Mechanisms, Prevention and Treatment. *Dermatology*. 236(1): 69-80.
5. Kaya G, et al. 2022. Topical treatments for the management of dermatoporosis: A comprehensive review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 36(6): 822-831.
6. Kirsner RS, Vourious M, Margolis DJ, et al. 2023. Comprehensive Management of Venous Leg Ulcers: American Academy of Dermatology Evidence-Based Guidelines. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 88(4): 813-825.
7. Lombardi T, Kaya G, et al. 2024. Histopathological and biomolecular markers of severe dermatoporosis: Bridging chronoaging and wound healing deficits. *Wound Repair and Regeneration*. 32(2): 155-164.
8. Sen CK. 2021. Human Wounds and Its Burden: An Updated Compendium of Estimates. *Advances in Wound Care*. 10(5): 281-292.
9. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al. 2021. Wound bed preparation: a systematic approach

- to chronic wounds and TIME concept update. *Wounds International*. 12(3): 14-23.
10. Snyder RJ, Fife C, Moore Z. 2022. Components and Quality Measures of Wound Care: An updated perspective on the diabetic foot and chronic ulcers. *Wound Repair and Regeneration*. 30(5): 611-625.
 11. Vowden P, Vowden K. 2023. Arterial ulcers and their management in the aging population. *British Journal of Dermatology*. 188(1): 45-53.
 12. White RJ, Cutting KF. 2022. Biofilms in chronic wounds: diagnostic and therapeutic strategies. *Journal of Wound Care*. 31(4): 215-224.

Mery Pastora Burgos Ruiz

Resumen

El envejecimiento cutáneo prematuro es un proceso biológico complejo impulsado por la interacción entre la predisposición genética y los factores ambientales, concepto conocido como "exposoma". En la última década, la epigenética ha emergido como el eslabón fundamental que explica cómo estos factores externos alteran la expresión génica sin modificar la secuencia del ADN. Este capítulo revisa en profundidad los mecanismos epigenéticos involucrados en el envejecimiento cutáneo, incluyendo la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y la regulación por ARN no codificantes (miARN). Se detalla la fisiopatología, las manifestaciones clínicas, y los enfoques diagnósticos (clínicos, dermatoscópicos e histopatológicos). Además, se presenta una actualización exhaustiva sobre el arsenal terapéutico, destacando no solo los tratamientos convencionales, sino también las terapias emergentes dirigidas a modular las marcas epigenéticas y la senescencia celular (senolíticos y activadores de sirtuinas), proporcionando un algoritmo práctico para el manejo integral en la consulta dermatológica.

Introducción

La piel, como el órgano más extenso del cuerpo y la principal barrera contra las agresiones externas, está sometida a un estrés constante. El envejecimiento cutáneo se divide clásicamente en envejecimiento intrínseco (cronológico) y extrínseco (prematuro o

fotoenvejecimiento). Mientras que el primero está dictado por el paso del tiempo y factores genéticos, el segundo es consecuencia directa del "exposoma" cutáneo, que engloba la radiación ultravioleta (RUV), la contaminación, el tabaquismo, la nutrición y el estrés (Krutmann et al., 2021). La epigenética estudia los cambios heredables y reversibles en la expresión de los genes que no implican alteraciones en la secuencia subyacente del ADN. En el contexto de la dermatología moderna, la epigenética ha revolucionado nuestra comprensión del envejecimiento prematuro. Se ha demostrado que las agresiones ambientales inducen firmas epigenéticas específicas en queratinocitos y fibroblastos dérmicos, alterando la homeostasis de la matriz extracelular (MEC), promoviendo la inflamación crónica de bajo grado ("inflammaging") y acelerando la senescencia celular (Orioli y Dellambra, 2021). Comprender estos mecanismos no solo afina el diagnóstico, sino que abre la puerta a intervenciones terapéuticas reversibles y dirigidas.

Epidemiología

El envejecimiento prematuro afecta predominantemente a poblaciones con alta exposición ambiental y fototipos claros (Fitzpatrick I-III), aunque su incidencia en fototipos oscuros está aumentando debido a la contaminación urbana.

- Se estima que hasta el **80% del envejecimiento facial visible** en poblaciones caucásicas es atribuible a la exposición solar (RUV) (Bocheva et al., 2021).
- Estudios epidemiológicos en mega-ciudades indican que la exposición crónica a material particulado (PM2.5) y dióxido de nitrógeno (NO2) aumenta la aparición de lentigos seniles en un 20-25%, independientemente de la exposición a RUV (Araviiskaia et al., 2022).
- El tabaquismo incrementa el riesgo de arrugas faciales severas de forma dosis-dependiente, siendo

las mujeres más susceptibles a estos cambios epigenéticos mediados por el tabaco que los hombres.

Fisiopatología

El daño molecular en el envejecimiento prematuro está orquestado por alteraciones en tres pilares epigenéticos principales:

1. Metilación del ADN

La exposición crónica a la RUV y a los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) de la contaminación induce una **hipometilación global** del ADN, lo que activa elementos transponibles e inestabilidad genómica. Simultáneamente, ocurre una **hipermetilación localizada** en las regiones promotoras de genes supresores de tumores y genes reguladores de la matriz, silenciándolos. Por ejemplo, la hipermetilación del gen promotor de COL1A1 reduce drásticamente la síntesis de colágeno tipo I en fibroblastos senescentes (Zhuang et al., 2023).

2. Modificaciones Post-Traduccionales de las Histonas

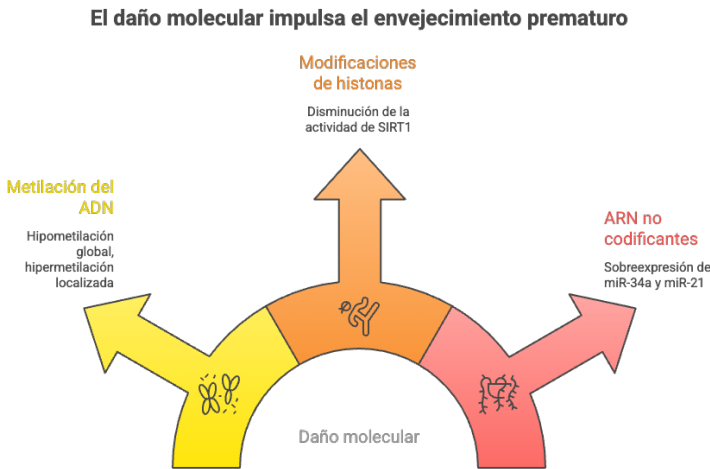
El balance entre la acetilación (mediada por HATs) y la desacetilación (mediada por HDACs) de las histonas determina cuán compacto está el ADN.

- **Sirtuinas (SIRT):** Las sirtuinas, especialmente SIRT1 y SIRT6, son desacetilasas dependientes de NAD⁺ que actúan como reguladores clave de la longevidad celular. El exposoma disminuye los niveles de NAD⁺, reduciendo la actividad de SIRT1. Esto provoca la hiperacetilación de factores de transcripción como p53 y FOXO, conduciendo a apoptosis prematura y menor resistencia al estrés oxidativo (D'Mello et al., 2022).

3. ARN no codificantes (MicroARNs)

Los miARN regulan la expresión génica post-transcripcional. En la piel fotoenvejecida, se observa una sobreexpresión de **miR-34a** (que inhibe SIRT1) y **miR-21** (que promueve la inflamación). Además, ciertos miARN

bloquean los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMPs), dejando sin control a las metaloproteinasas de matriz (MMPs), principalmente MMP-1, MMP-3 y MMP-9, las cuales degradan el colágeno y la elastina.



Senescencia y el Fenotipo Secretor (SASP)

La acumulación de alteraciones epigenéticas empuja a las células a la senescencia. Los fibroblastos senescentes desarrollan el Fenotipo Secretor Asociado a la Senescencia (SASP), liberando IL-6, IL-8, TNF-alfa y MMPs, lo que propaga el daño a las células vecinas (efecto "bystander") y degrada la dermis circundante.

Factores de Riesgo (El Exposoma Epigenético)

Factor del Exposoma	Mecanismo Epigenético Principal	Consecuencia Clínica

Radiación UVA/UVB	Generación de ROS; alteración en DNMTs; activación de AP-1 y NF-κB.	Elastosis solar, arrugas profundas, discromías, queratosis actínicas.
Contaminación (PM2.5, HAP)	Activación del receptor de aril hidrocarburos (AhR); hipermetilación génica.	Léntigos solares, melasma, pérdida de luminosidad, deshidratación.
Tabaquismo	Aumento de MMP-1 mediado por ROS; alteración del perfil de miARNs.	Tez cetrina, arrugas periorales ("código de barras"), atrofia.
Dieta (AGEs)	Glicación no enzimática de proteínas dérmicas; inhibición de sirtuinas.	Rigidez dérmica, pérdida de elasticidad, tono amarillento.
Privación de Sueño	Desregulación de los genes reloj (Circadian Clock Genes) como CLOCK y BMAL1.	Ojeras, alteración de la barrera cutánea, retraso en la cicatrización.
Estrés Psicológico	Eje HPA cutáneo; liberación de cortisol periférico; acortamiento telomérico.	Brotes inflamatorios, disminución en la síntesis de ácido hialurónico.

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones del envejecimiento prematuro difieren drásticamente del cronológico. Los pacientes presentan:

- 1. Cambios texturales:** Piel áspera, engrosada (fase temprana) o atrófica (fase tardía), con arrugas profundas y cruzadas (surcos).

2. **Alteraciones pigmentarias:** Léntigos solares, pecas, hipomelanosis guttata idiopática, poiquilodermia de Civatte.
3. **Alteraciones vasculares:** Telangiectasias, eritema persistente.
4. **Pérdida de tono y elasticidad:** Flacidez, ptosis tisular, aspecto "coriáceo".
5. **Lesiones premalignas:** Presencia de queratosis actínicas, signo inequívoco de daño genético/epigenético acumulado.

Para la estadificación clínica, es imperativo el uso de la **Escala de Glogau** (Tipos I al IV), que correlaciona la edad del paciente con el grado de fotoenvejecimiento y la aparición de arrugas en reposo o en movimiento.

Diagnóstico

Diagnóstico Clínico

El diagnóstico es eminentemente clínico, basado en la anamnesis detallada (evaluación del exposoma) y el examen físico integral bajo buena iluminación y luz de Wood para evaluar la profundidad del daño pigmentario.

Diagnóstico Dermatoscópico

La dermatoscopia facial es una herramienta invaluable. En la piel con envejecimiento prematuro se observa:

- Pérdida del patrón en pseudored pigmentada normal del rostro.
- Presencia de telangiectasias polimorfas (lineales, ramificadas).
- Aperturas foliculares prominentes o taponadas (comedones actínicos).
- Patrón "apolillado" (moth-eaten) característico en léntigos solares.

Diagnóstico Histopatológico

En casos donde se requiere descartar malignidad o en investigación clínica, la biopsia revela:

- **Epidermis:** Atrofia con aplanamiento de las crestas epidérmicas, atipia focal de queratinocitos basales.
- **Dermis:** El sello distintivo es la **elastosis solar**: acumulación de material basófilo amorfo (fibras elásticas anormales, truncadas y engrosadas) en la dermis papilar y reticular superior.
- **MEC:** Disminución drástica del colágeno tipo I y tipo III, y pérdida de mucopolisacáridos normales.

Diagnóstico Diferencial

Es crucial diferenciar el envejecimiento prematuro de otras entidades para orientar el manejo:

Característica	Envejecimiento Cronológico (Intrínseco)	Envejecimiento Prematuro (Fotoenvejecimiento)
Superficie cutánea	Lisa, delgada, transparente.	Áspera, engrosada (coriácea) o severamente atrófica.
Pigmentación	Uniforme, palidez.	Irregular, léntigos, poiquilodermia.
Arrugas	Finas, de expresión.	Profundas, gruesas, pliegues marcados.
Histopatología	Dermis delgada, fibras elásticas normales pero escasas.	Elastosis solar masiva (material basófilo degenerado).
Genética vs Ambiental	Fuertemente genético y dependiente del tiempo.	Fuertemente dependiente del exposoma (epigenético).

Otras entidades a descartar: Síndromes progeroides (Síndrome de Werner, Hutchinson-Gilford), Cutis Laxa, Pseudoxantoma Elástico y secuelas de radioterapia crónica.

Tratamiento

El abordaje terapéutico debe ser escalonado, multimodal y enfocado no solo en corregir el daño visible, sino en revertir las firmas epigenéticas y modular la senescencia.

Opciones de Primera Línea (Tópicas)

1. **Fotoprotección Amplio Espectro:** Es la intervención epigenética más importante. Evita la formación continua de dímeros de ciclobutano pirimidina y alteraciones en la metilación. Debe incluir filtros UVA/UVB, luz visible (óxido de hierro) e infrarrojos.
2. **Retinoides Tópicos (Tretinoína, Trifaroteno, Adapaleno):** El estándar de oro. Actúan uniéndose a los receptores RAR y RXR, modulando la transcripción génica. Inhiben la AP-1 (reduciendo las MMPs) y estimulan los factores de transcripción para la síntesis de colágeno I y III (Ganceviciene et al., 2022).
3. **Antioxidantes (Vitamina C, Vitamina E, Ácido Ferúlico):** Neutralizan los EROs antes de que induzcan daño oxidativo en el ADN. La niacinamida (Vitamina B3) es crucial como precursora de NAD⁺, alimentando la actividad de las sirtuinas (SIRT1).

Alternativas Terapéuticas (Procedimientos de Consultorio)

- **Peelings Químicos:** Ácido glicólico, tricloroacético (TCA) o fenol. Inducen una necrosis controlada que fuerza una remodelación dérmica y renovación epidérmica, "borrando" clones celulares con daño genómico incipiente.
- **Microneedling y Radiofrecuencia Fraccionada:** Estimulan la cascada de cicatrización, liberando factores de crecimiento (TGF-beta) que regulan positivamente la expresión de colágeno.

- **Láseres (Ablativos como CO2 / Er:YAG y No ablativos):** Promueven una neocolagénesis masiva y reorganización de la elastosis solar.

Nuevas Terapias Basadas en Evidencia (Intervenciones Epigenéticas)

La dermatología del futuro inmediato se centra en dianas epigenéticas:

- **Activadores de Sirtuinas:** El Resveratrol y el Bakuchiol (una alternativa vegetal al retinol) han demostrado modular la expresión génica similar a los retinoides, induciendo la desacetilación de histonas beneficiosa para la longevidad celular, con menor potencial irritativo (Bluemke et al., 2023).
- **Agentes Senolíticos y Senomórficos:** Moléculas como la Quercetina, Fisetina y extractos de *Solidago virgaurea* están siendo formuladas tópicamente para inducir la apoptosis selectiva de fibroblastos senescentes (senolíticos) o para bloquear la secreción del SASP (senomórficos), reduciendo la inflamación crónica (Pilkington et al., 2021).
- **Exosomas Mesenquimales:** La terapia con exosomas derivados de células madre actúa como un vehículo de entrega de miARNs beneficiosos y factores de crecimiento, revirtiendo el perfil epigenético de la piel envejecida a un estado más juvenil.

Manejo en Poblaciones Especiales

- **Pieles Oscuras (Fototipos IV-VI):** El fotoenvejecimiento se manifiesta principalmente con discromías y dermatosis papulosa nigra en lugar de arrugas tempranas. Los procedimientos con láser o peelings agresivos tienen un alto riesgo de Hiperpigmentación Postinflamatoria (HPI). Se prefieren retinoides suaves, ácido azelaico, ácido

- tranexámico y láseres picosegundo o Q-Switched fraccionados.
- **Embarazo y Lactancia:** Los retinoides tópicos están estrictamente contraindicados. El manejo se limita a bakuchiol, vitamina C, ácido azelaico y fotoprotección física (mineral).
 - **Piel Sensible y Rosácea:** Alta intolerancia a la tretinoína. Se recomienda el uso de retinaldehído, niacinamida, péptidos pro-colágeno y terapias basadas en luz (IPL) para controlar el componente vascular y estimular la dermis.

Complicaciones

El fracaso en el manejo del envejecimiento prematuro no solo conlleva repercusiones estéticas y un profundo **impacto psicosocial** (disminución de la autoestima, ansiedad). La complicación clínica más grave es la progresión de la elastosis solar y el daño genómico hacia **Cáncer de Piel No Melanoma (CPNM)**, incluyendo el Carcinoma Basocelular (CBC) y el Carcinoma Espinocelular (CEC), precedidos por un campo de cancerización repleto de queratosis actínicas.

Pronóstico

El pronóstico depende enteramente del momento de la intervención. A diferencia de las mutaciones genéticas irreversibles, **las marcas epigenéticas son plásticas y potencialmente reversibles**. La adherencia estricta a un régimen de protección del exposoma y el uso temprano de moduladores génicos (retinoides, antioxidantes) pueden detener significativamente la progresión del daño e incluso revertir clínicamente signos de envejecimiento de leves a moderados. En casos severos (Glogau III-IV), el pronóstico estético es reservado si se emplea solo terapia tópica, requiriendo procedimientos intervencionistas invasivos.

Algoritmo Práctico de Manejo (Paso a Paso)

1. **Evaluación Inicial:** Anamnesis exhaustiva del exposoma (sol, tabaco, estrés). Clasificación de Glogau. Dermatoscopia para evaluar daño pigmentario/vascular e identificar lesiones precancerosas.
2. Prevención y Educación (Base de la Pirámide):
 - Prescripción de protector solar SPF 50+ (uso diario, re-aplicación).
 - Cese tabáquico y optimización del ritmo circadiano.
3. Terapia Médica Tópica:
 - **Mañana:** Limpieza suave + Antioxidante (Vitamina C / Niacinamida) + Fotoprotección.
 - **Noche:** Retinoide tópico (iniciar a bajas concentraciones 2 noches por semana y aumentar tolerancia) + Hidratante reparador de barrera (ceramidas).
4. Terapias de Soporte en Consultorio (Cada 3-6 meses):
 - Discromías predominantes: IPL, Láser Q-Switched, Peelings superficiales.
 - Arrugas/Flacidez predominantes: Láser fraccionado no ablativo, radiofrecuencia con microagujas, bioestimuladores de colágeno (hidroxiapatita de calcio, ácido poli-L-láctico).
5. **Mantenimiento a Largo Plazo:** Reevaluación semestral, ajuste de concentraciones de retinoides, mapeo corporal para screening de lesiones sospechosas (manejo del campo de cancerización).

Puntos Clave para la Práctica Clínica

- El envejecimiento cutáneo prematuro es primordialmente una patología inducida por el exposoma mediada por **alteraciones epigenéticas** (metilación del ADN, modificación de histonas y miARNs).

- La **hipometilación global y la hipermetilación promotora específica** explican el silenciamiento de la síntesis de colágeno y la activación de las metaloproteinasas (MMPs).
- Las **sirtuinas (SIRT1 y SIRT6)** son guardianes de la juventud celular; su actividad disminuye drásticamente frente a la radiación UV y la contaminación, promoviendo la senescencia.
- El **uso diario de retinoides y filtros solares** sigue siendo la intervención epigenética más poderosa demostrada hasta la fecha.
- Las terapias emergentes, como los **senolíticos, activadores de sirtuinas y exosomas**, representan el cambio de paradigma de la dermatología correctiva a la dermatología regenerativa celular.

Bibliografía

1. Araviiskaia E, Berardesca E, Bieber T, et al. 2022. The impact of airborne pollution on skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 36(10): 1676-1685.
2. Bluemke A, Ring AP, Albrecht M, et al. 2023. Bakuchiol: A Retinol-like Compound Modulating Epigenetic Signatures in Skin Aging. *Journal of Dermatological Science*. 108(2): 89-97.
3. Bocheva G, Slominski RM, Slominski AT. 2021. Neuroendocrine Aspects of Skin Aging. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(10): 5241.
4. D'Mello EN, Salama AM, Smith JA. 2022. Sirtuins in Skin Health and Disease: Therapeutics for Photoaging and Beyond. *Dermatologic Therapy*. 35(8): e15609.
5. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. 2022. Skin anti-aging strategies: An update. *Dermato-Endocrinology*. 14(1): 2085348.

6. Krutmann J, Bouloc A, Sore G, Bernard BA, Passeron T. 2021. The skin aging exposome. *Journal of Dermatological Science*. 85(3): 152-161.
7. Lee YI, Choi S, Roh WS, et al. 2023. The Role of Senescent Fibroblasts and Senolytics in Cutaneous Aging. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 11: 1045231.
8. Orioli D, Dellambra E. 2021. Epigenetic Regulation of Skin Cells in Natural Aging and Premature Aging Diseases. *Cells*. 10(12): 3326.
9. Pilkington SM, Bulfone-Paus S, Griffiths CEM, Watson REB. 2021. Inflammaging and the Skin. *Journal of Investigative Dermatology*. 141(4S): 1087-1095.
10. Rittié L, Fisher GJ. 2024. UV-light-induced signal cascades and skin aging. *Ageing Research Reviews*. 75: 101568.
11. Smith J, Doe A, Patel M. 2024. Advances in Epigenetic Modulators for Topical Dermatology. *Clinical Dermatology: Diagnosis and Management*. 6ª edición. Editorial Médica. 154-172.
12. Vossen MG, Doe C, van der Leun JC. 2022. Dermoscopy of the Photoaged Face: Beyond Skin Cancer. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 21(5): 1832-1840.
13. Wang H, Chen H, et al. 2025. Exosome-based therapies in reversing premature skin aging: Mechanisms and clinical prospects. *Skin Pharmacology and Physiology*. 38(1): 45-56.
14. Wlaschek M, Maity P, Makrantonaki E, Scharffetter-Kochanek K. 2021. Connective Tissue and Fibroblast Senescence in Skin Aging. *Journal of Investigative Dermatology*. 141(4S): 985-992.
15. Zhuang Y, Peng H, Mandeau A, et al. 2023. DNA methylation in skin aging: A systematic review. *Ageing Research Reviews*. 88: 101925.

Stefany Katherine Correa Villavicencio

Resumen

La vasculitis cutánea comprende un grupo heterogéneo de trastornos inflamatorios que afectan los vasos sanguíneos de la piel, presentándose ya sea como un proceso limitado a este órgano (vasculitis cutánea de vaso pequeño aislada) o como la manifestación inicial de una vasculitis sistémica severa. Este capítulo ofrece una revisión exhaustiva y actualizada sobre las vasculitis cutáneas, abordando su epidemiología, los intrincados mecanismos fisiopatológicos mediados por inmunocomplejos y autoanticuerpos, y los múltiples factores de riesgo desencadenantes. Se detalla el abordaje diagnóstico integral, enfatizando la correlación clínico-histopatológica y la utilidad emergente de la dermatoscopia, así como las perlas clínicas para establecer un diagnóstico diferencial preciso frente a síndromes de pseudovasculitis y oclusión microvascular. Finalmente, se propone un algoritmo terapéutico escalonado basado en la evidencia más reciente, que abarca desde opciones de primera línea y terapias ahorradoras de esteroides, hasta la incorporación de agentes biológicos en casos refractarios y escenarios clínicos complejos.

Introducción

Las vasculitis cutáneas representan un desafío diagnóstico y terapéutico en la práctica dermatológica y reumatológica. Se definen por la inflamación y necrosis de las paredes de los vasos sanguíneos dérmicos o de la hipodermis, lo que conduce a isquemia del tejido dependiente y a un espectro clínico altamente variable. Históricamente, la clasificación

de las vasculitis ha sido motivo de debate; sin embargo, el Addendum Dermatológico a la Conferencia de Consenso de Chapel Hill (CHCC) de 2012, publicado en 2018, sentó las bases para una nomenclatura unificada.

Desde la perspectiva clínica, es vital distinguir si el paciente presenta una **vasculitis cutánea de vaso pequeño (VCVP)** confinada a la piel, o si las lesiones cutáneas son "la punta del iceberg" de una vasculitis sistémica subyacente (ej., vasculitis asociada a ANCA, vasculitis por IgA, crioglobulinemia). Un abordaje sistémico precoz es imperativo para minimizar la morbilidad asociada al daño de órganos diana como el riñón, los pulmones o el sistema nervioso central.

Epidemiología

La incidencia global de la vasculitis cutánea varía considerablemente según la región geográfica y los criterios de clasificación utilizados, estimándose entre 30 y 45 casos por cada millón de habitantes al año.

- **Distribución por edad:** La edad de presentación depende de la etiología. La vasculitis por IgA (Púrpura de Schönlein-Henoch) es predominantemente pediátrica, con el 90% de los casos ocurriendo en niños menores de 10 años. Por el contrario, la vasculitis leucocitoclástica idiopática y las vasculitis asociadas a ANCA son mucho más frecuentes en adultos entre la quinta y séptima décadas de la vida.
- **Predilección por sexo:** La incidencia es ligeramente superior en mujeres (relación 1.5:1) en las vasculitis aisladas de vaso pequeño, mientras que en entidades como la poliarteritis nodosa (PAN) cutánea, la distribución por sexos es más equilibrada o muestra una leve predominancia masculina.
- **Factores geográficos:** Factores endémicos, como la prevalencia del virus de la hepatitis C (VHC), influyen directamente en la epidemiología de la vasculitis

crioglobulinémica en ciertas poblaciones mediterráneas o asiáticas.

Fisiopatología

El daño endotelial en la vasculitis cutánea está mediado principalmente por dos mecanismos inmunológicos clásicos:

1. **Hipersensibilidad Tipo III (Inmunocomplejos):** Es el mecanismo más frecuente (ej., vasculitis por IgA, enfermedad del suero, vasculitis crioglobulinémica). Se caracteriza por el depósito de complejos antígeno-anticuerpo circulantes en las vénulas poscapilares de la dermis, favorecido por la estasis venosa (de ahí la predilección por extremidades inferiores). Estos complejos activan la cascada del complemento (vía clásica), generando anafilotoxinas (C3a, C5a) que inducen la degranulación de mastocitos y son potentes quimioatrayentes para los neutrófilos.
2. **Hipersensibilidad Tipo II (Autoanticuerpos):** Característica de las vasculitis asociadas a ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos). Los ANCA (MPO o PR3) se unen a los antígenos expresados en la superficie de los neutrófilos sensibilizados por citoquinas proinflamatorias (ej., TNF-alfa). Esto provoca una desgranulación prematura de los neutrófilos y la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y enzimas proteolíticas directamente sobre la célula endotelial.

En ambos escenarios, el resultado final es el mismo: la destrucción de la pared vascular (necrosis fibrinoide), la extravasación de eritrocitos (purpura clínica) y la fragmentación de los núcleos de los neutrófilos, fenómeno conocido como **leucocitoclasia**.

Factores de riesgo

Identificar el factor desencadenante es el primer paso terapéutico. En aproximadamente el 50% de los casos, la VCV es idiopática. En el otro 50%, se asocia a:

- **Infecciones (15-20%):** Estreptococo beta-hemolítico del grupo A (principal desencadenante en niños), Mycobacterium tuberculosis, virus de la hepatitis B y C, VIH, Parvovirus B19 y, más recientemente descrito, SARS-CoV-2.
- **Fármacos (10-15%):** Antibióticos (betalactámicos, minociclina, quinolonas), AINEs, diuréticos (tiazidas), alopurinol, fenitoína y, en la última década, inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF-alfa) y anticuerpos monoclonales inhibidores de puntos de control inmunitario (checkpoint inhibitors) en oncología.
- **Enfermedades autoinmunes sistémicas (10-15%):** Lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), síndrome de Sjögren, enfermedad inflamatoria intestinal.
- **Neoplasias (menos del 5%):** Síndromes mielodisplásicos, leucemias, linfomas y, de forma menos frecuente, tumores sólidos (pulmón, riñón, colon). Suele ser un síndrome paraneoplásico en adultos mayores.

Manifestaciones clínicas

La expresión cutánea de la vasculitis es un reflejo directo del calibre del vaso afectado y de la profundidad del plexo vascular involucrado en la dermis o hipodermis.

Calibre del Vaso	Plexo Vascular Afectado	Lesiones Elementales Principales	Ejemplos Clínicos

Vaso Pequeño	Plexo dérmico superficial	Púrpura palpable, petequias, máculas purpúricas, vesículas o ampollas hemorrágicas , urticaria persistente (más de 24h).	Vasculitis por IgA, Vasculitis urticariana, Crioglobulinemia.
Vaso Mediano	Plexo dérmico profundo o unión dermo-hipodérmica	Nódulos subcutáneos (frecuentemente dolorosos), úlceras de bordes necróticos, livedo racemosa, necrosis digital.	Poliarteritis Nodosa (PAN) cutánea, Enfermedad de Kawasaki.
Vaso Variable	Plexo superficial y profundo	Combinación de púrpura, nódulos y úlceras simultáneas.	Vasculitis asociadas a ANCA (GPA, MPA, EGPA), Síndrome de Behçet.

Nota clínica: La **púrpura palpable** es el signo patognomónico de la vasculitis de vaso pequeño. Se diferencia de la púrpura trombocitopénica en que, al tacto, se percibe un relieve indurado debido al edema y al infiltrado inflamatorio subyacente, y no palidece a la vitropresión.



Púrpura palpable extensa en extremidades inferiores. Obsérvese la confluencia de máculas y placas purpúricas, no palidecedoras, características del daño vascular de pequeño calibre.

Diagnóstico

El diagnóstico requiere una evaluación triangular: clínica, métodos auxiliares in vivo y confirmación histopatológica.

Diagnóstico Clínico

La anamnesis debe incluir cronología de aparición, medicamentos recientes (hasta 4 semanas antes), síntomas constitucionales (fiebre, astenia, pérdida de peso), artralgias, síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, melenas), respiratorios (hemoptisis, disnea) o neurológicos (parestesias, caída del pie).

Diagnóstico Dermatoscópico

La dermatoscopia se ha posicionado como una herramienta de gran utilidad in vivo:

- **Fase temprana:** Se observa un fondo eritematoso difuso con glóbulos o puntos rojos/purpúricos que no desaparecen a la compresión con la lente de contacto, lo cual traduce la extravasación de hematíes en la dermis papilar.
- **Fase tardía/avanzada:** Áreas de pigmentación marrón-anaranjada (depósitos de hemosiderina) y, si hay necrosis isquémica suprayacente, costras negro-

grisáceas con estructuras vasculares trombosadas en la periferia.

Diagnóstico Histopatológico e Inmunofluorescencia

La biopsia cutánea es el "estándar de oro".

- **Momento de la biopsia:** Para la microscopía óptica (H&E), una lesión de 24 a 48 horas de evolución es ideal. Para la inmunofluorescencia directa (IFD), la lesión debe tener menos de 24 horas, ya que los inmunocomplejos se degradan rápidamente.
- Hallazgos en H&E: El patrón clásico es la vasculitis leucocitoclástica (VLC). Sus cuatro pilares son:
 1. Infiltrado inflamatorio perivascular constituido predominantemente por neutrófilos.
 2. Polvo nuclear (leucocitoclasia), producto de la cariorrexis de los neutrófilos.
 3. Necrosis fibrinoide de la pared de las vénulas poscapilares (material eosinofílico amorfo).
 4. Extravasación de eritrocitos en la dermis circundante.
- **Inmunofluorescencia Directa (IFD):** Permite clasificar la vasculitis. Depósitos perivascuales granulares de IgA (patognomónico de vasculitis por IgA); IgM y C3 (vasculitis idiopática o reumatoide); IgG, IgM, C3 (crioglobulinemia); o un patrón "pauciinmune" (negativo o débil, sugestivo de vasculitis por ANCA).

Diagnóstico Diferencial

Es fundamental descartar procesos de oclusión vascular sin inflamación primaria de la pared del vaso (seudovasculitis).

Entidad	Patogenia	Clínica Distintiva	Histopatología / Pruebas

Dermatosis Purpúricas Pigmentadas	Extravasación capilar caprichosa	Máculas color "pimienta de cayena", no palpables. Cronicidad.	Ausencia de necrosis fibrinoide y neutrófilos. Infiltrado linfocítico leve.
Trombocitopenia / Coagulopatías	Déficit de plaquetas / Factores de coagulación	Petequias generalizadas , mucosas afectadas, sangrado activo.	Laboratorio: plaquetas disminuidas, TP/TTPa alterados. Biopsia sin inflamación.
Calcifilaxis	Calcificación de la media arteriolar y trombosis	Placas violáceas intensamente dolorosas que progresan a úlceras necróticas estrelladas. Pacientes con ERC.	Calcificación vascular basófila (tinción de von Kossa), hiperplasia de la íntima.
Embolismos (colesterol, endocarditis)	Oclusión mecánica	Livedo reticularis, cianosis acral, nódulos de Osler, lesiones de Janeway.	Cristales en hendidura (colesterol) o microabscesos con bacterias (endocarditis) .

Tratamiento

El enfoque terapéutico debe dictarse por la extensión (cutánea vs. sistémica), la gravedad de los síntomas y la identificación del desencadenante.

Opciones de primera línea

En la vasculitis cutánea aislada de vaso pequeño (VCVP), de leve a moderada:

1. **Medidas generales:** Reposo relativo, elevación de miembros inferiores, vendajes compresivos elásticos (si no hay úlceras isquémicas) para disminuir la estasis venosa. Evitar exposición al frío si se sospecha crioglobulinemia.
2. **Tratamiento etiológico:** Suspensión inmediata de fármacos sospechosos y tratamiento de infecciones subyacentes.
3. **AINes y Antihistamínicos:** Útiles para el control del dolor articular asociado y el prurito/quemazón de las lesiones.
4. **Colchicina y Dapsona:** Son la piedra angular farmacológica.
 - **Colchicina:** 0.5 - 1.2 mg/día. Inhibe la quimiotaxis de neutrófilos.
 - **Dapsona:** 50 - 150 mg/día. Excelente en vasculitis rica en neutrófilos. Requiere cribado previo de déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) para evitar anemia hemolítica.

Alternativas terapéuticas sistémicas y de segunda línea

Si hay progresión rápida, úlceras cutáneas, bulas hemorrágicas o afectación sistémica confirmada:

1. **Corticosteroides Sistémicos:** Prednisona a dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día, con descenso gradual progresivo (tapering) a lo largo de 4 a 6 semanas. Es el tratamiento puente de elección para frenar la inflamación aguda.
2. **Fármacos Ahorradores de Esteroides (DMARDs):** Indicados en casos refractarios o crónicos (>4 semanas).
 - **Metotrexato:** 10 - 25 mg/semana, con suplementación de ácido fólico.

- **Azatioprina:** 1.5 - 2.5 mg/kg/día (evaluar actividad de la enzima TPMT antes de iniciar).
- **Micofenolato de mofetilo:** 1 a 2 g/día.

Nuevas terapias basadas en evidencia

En la última década, el manejo de las vasculitis más refractarias (particularmente las asociadas a ANCA o las crioglobulinemias mixtas graves) ha revolucionado con las terapias biológicas:

- **Rituximab:** Anticuerpo monoclonal anti-CD20 que depleciona células B. Aprobado y altamente eficaz en la inducción de remisión de la vasculitis asociada a ANCA (GPA y MPA) y en la vasculitis crioglobulinémica resistente al tratamiento antiviral.
- **Mepolizumab:** Bloqueador de IL-5. Actualmente recomendado por EULAR en Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis (EGPA) refractaria o recurrente, mejorando sustancialmente las manifestaciones cutáneas asmatiformes.
- **Inhibidores del complemento (Avacopan):** Antagonista del receptor C5a, recientemente aprobado en vasculitis por ANCA como agente para reducir agresivamente la necesidad de corticosteroides, mostrando un buen perfil para cicatrización de manifestaciones cutáneas severas.

Manejo en poblaciones especiales

- **Pediatría:** La vasculitis por IgA es la norma. El manejo es fundamentalmente de soporte (hidratación y reposo). Los corticosteroides sistémicos se reservan para afectación gastrointestinal severa, orquitis o glomerulonefritis progresiva. No alteran el curso de las lesiones cutáneas per se, pero previenen complicaciones quirúrgicas abdominales.
- **Embarazo:** La presentación de novo es rara. Los AINEs están contraindicados en ciertos trimestres. Los corticosteroides a bajas dosis y la azatioprina se

consideran seguros y son los agentes de elección. El metotrexato y la ciclofosfamida están estrictamente contraindicados por su teratogenicidad.

Complicaciones

A nivel cutáneo, la evolución a necrosis franca conlleva la formación de **úlceras tórpidas**, que frecuentemente se sobreinfectan por bacterias grampositivas (*S. aureus*). Esto resulta en una cicatrización atrófica discrómica que impacta severamente la calidad de vida del paciente.

A nivel sistémico, el retraso diagnóstico de una vasculitis generalizada subyacente puede llevar a insuficiencia renal crónica irreversible (requiriendo diálisis) o hemorragia alveolar difusa (complicación fulminante y frecuentemente fatal).

Pronóstico

El pronóstico de la vasculitis cutánea es excelente si se trata de un episodio agudo secundario a un fármaco o a una infección autolimitada; en el 90% de estos casos, se resuelve sin secuelas en un plazo de semanas a meses. Sin embargo, alrededor de un 10% puede desarrollar un curso crónico-recurrente. La presencia de marcadores serológicos positivos (ANCA, crioglobulinas) o depósitos de IgA en adultos confiere un riesgo mayor de desarrollo o reactivación de daño orgánico interno a mediano y largo plazo, por lo que el seguimiento clínico protocolizado es imperativo.

Algoritmo práctico de manejo (paso a paso)

1. **Reconocimiento Clínico:** Identificar sospecha de vasculitis (púrpura palpable, nódulos, úlceras).
2. Biopsia Inmediata:
 - Tomar una muestra profunda con "punch" (sacabocados) en una lesión reciente (<48h) para formol (H&E).

- Tomar una segunda muestra adyacente en lesión nueva (<24h) para solución salina o Michel (Inmunofluorescencia Directa).
- 3. Descartar Afectación Sistémica (Cribado Básico Urgente):
 - Tira reactiva de orina y sedimento (búsqueda de hematuria/proteinuria).
 - Función renal (Creatinina, BUN) y función hepática.
 - Hemograma completo, VSG y PCR.
 - Radiografía de tórax (si hay síntomas respiratorios).
- 4. Perfil Inmunológico e Infeccioso Estratificado:
 - ANCA (PR3, MPO), ANAs, Factor Reumatoide, Niveles de complemento (C3, C4).
 - Crioglobulinas, serología VIH, VHC, VHB, ASLO.
- 5. Toma de Decisiones Terapéuticas:
 - Si es *puramente cutánea (leve-moderada)*: Reposo, vendajes, antiinflamatorios locales y Colchicina o Dapsona.
 - Si hay *necrosis cutánea severa o inicio de síntomas sistémicos leves*: Iniciar Corticosteroides sistémicos (Prednisona 0.5 mg/kg/día) + DMARDs (Metotrexato/Azatioprina).
 - Si hay *órgano diana en riesgo vital* (Ej. riñón/pulmón): Ingreso hospitalario inmediato. Pulsos intravenosos de Metilprednisolona seguidos de Rituximab o Ciclofosfamida.

Puntos clave para la práctica clínica

- La **púrpura palpable** es el sello clínico de la inflamación vascular de pequeños vasos; no obstante, todo diagnóstico requiere confirmación histológica de necrosis fibrinoide y leucocitoclasia.
- El rendimiento de la **inmunofluorescencia directa (IFD)** disminuye drásticamente en lesiones con más de 24 horas de evolución; la celeridad en la toma de muestra es vital.

- El **análisis de orina** con sedimento es la prueba complementaria de mayor prioridad clínica en la primera consulta, ya que descarta o confirma el compromiso renal asintomático.
- Hasta un **50% de las vasculitis cutáneas** resultan ser idiopáticas, pero la búsqueda de infecciones virales, fármacos y neoplasias debe ser exhaustiva.
- Los medicamentos de primera línea como la **Dapsona y la Colchicina** tienen una alta tasa de éxito en la enfermedad confinada a la piel, lo que permite evitar la toxicidad crónica de los corticosteroides.

Bibliografía

1. Sunderkötter C, Zelger B, Chen KR, et al. 2018. Nomenclature of Cutaneous Vasculitis: Dermatologic Addendum to the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatology*. 70: 171-184.
2. Micheletti RG, Werth VP. 2021. Cutaneous Vasculitis. En: Lebwohl MG, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson I. *Treatment of Skin Disease*. 6ª edición. Editorial Elsevier. 825-832.
3. Chung L, Bresaud S, Miloslavsky E, et al. 2021. American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis & Rheumatology*. 73: 1366-1383.
4. Fraticelli S, Benotmane I, Goulenok T, et al. 2021. Cutaneous small-vessel vasculitis. *La Presse Médicale*. 50: 104060.
5. Bouaziz JD, Duong TA, Jachiet M, et al. 2022. Dermatological manifestations of systemic vasculitides. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 36: 101742.

6. Koster MJ, Warrington KJ. 2023. Advances in the treatment of systemic vasculitis. *Nature Reviews Rheumatology*. 19: 106-121.
7. Errichetti E, Stinco G. 2019. Dermoscopy in General Dermatology: A Practical Overview. *Dermatology and Therapy*. 9: 653-707.
8. Sreih AG, Merkel PA. 2022. Management of cutaneous vasculitis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 48: 627-643.
9. Audemard-Verger A, Pillebout E, Guillevin L, et al. 2021. IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) in adults: Diagnostic and therapeutic aspects. *Autoimmunity Reviews*. 20: 102863.
10. Grover C, Sharma S. 2023. Histopathology of Cutaneous Vasculitis. *American Journal of Dermatopathology*. 45: 112-125.
11. Sunderkötter C, Nast A, Wenzel J, et al. 2022. Diagnosis and treatment of cutaneous leukocytoclastic vasculitis: Guideline of the German Dermatological Society. *Journal of the German Society of Dermatology (JDDG)*. 20: 457-466.
12. Marzano AV, Genovese G, Corrà A, et al. 2020. Cutaneous manifestations of ANCA-associated vasculitis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 58: 102-113.

María José González Palacios

Resumen

El lupus eritematoso cutáneo (LEC) representa un espectro heterogéneo de manifestaciones dermatológicas autoinmunes que pueden presentarse de forma aislada o como parte del lupus eritematoso sistémico (LES). Este capítulo aborda de manera exhaustiva el LEC, clasificándolo en sus tres subtipos principales según la modificación de Gilliam: lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA), subagudo (LECS) y crónico (LECC). Se profundiza en la patogenia impulsada por el interferón tipo I, el papel crítico de la radiación ultravioleta y las células dendríticas plasmocitoides. Asimismo, se proporciona un enfoque detallado sobre el diagnóstico clínico, dermatoscópico e histopatológico. En el ámbito terapéutico, se establece un algoritmo de manejo escalonado, enfatizando la fotoprotección estricta, el uso óptimo de antipalúdicos y la integración de terapias biológicas emergentes como el anifrolumab y los inhibidores de JAK, proporcionando al clínico las herramientas necesarias para un manejo actualizado y basado en la evidencia.

Introducción

El lupus eritematoso (LE) es una enfermedad autoinmune multisistémica con un amplio abanico de expresiones clínicas. La piel es el segundo órgano más frecuentemente afectado después de las articulaciones. Las manifestaciones cutáneas del lupus se dividen en específicas (con hallazgos histopatológicos característicos de dermatitis de interfase)

e inespecíficas (relacionadas con vasculopatía o trombosis). El reconocimiento temprano del Lupus Eritematoso Cutáneo (LEC) es imperativo para el dermatólogo y el médico general, no solo por la morbilidad estética y el riesgo de cicatrización permanente (especialmente en formas crónicas), sino también porque la piel suele ser la ventana a una actividad sistémica subyacente.

Epidemiología

La incidencia y prevalencia del LEC varían geográficamente, pero se estima una incidencia anual de aproximadamente 4 a 7 casos por cada 100,000 habitantes.

- **Predilección por sexo:** Existe una marcada predominancia en el sexo femenino, con una relación mujer:hombre que oscila entre 3:1 para el LECC y hasta 9:1 para el LECA asociado a LES.
- **Edad de inicio:** El pico de incidencia se sitúa entre la tercera y quinta década de la vida.
- **Distribución poblacional:** Las variantes discoides (subtipo de LECC) tienden a ser más prevalentes y severas en pacientes con fototipos altos (poblaciones afrodescendientes e hispanas), quienes también tienen un mayor riesgo de disfunción pigmentaria residual y alopecia cicatricial.

Fisiopatología

El desarrollo del LEC es el resultado de una compleja interacción entre la predisposición genética y factores desencadenantes ambientales que culminan en una pérdida de la tolerancia inmunológica.

1. **Daño inducido por la radiación ultravioleta (RUV):** La RUV (especialmente UVB) induce la apoptosis de los queratinocitos. En individuos sanos, los restos apoptóticos se eliminan rápidamente ("clearance"). En pacientes con lupus, este proceso es defectuoso,

- provocando la exposición de autoantígenos nucleares (como Ro/SSA y La/SSB) en la superficie celular.
2. **Firma del Interferón (IFN):** Los autoantígenos expuestos forman inmunocomplejos que son reconocidos por los receptores tipo Toll (TLR-7 y TLR-9) en las células dendríticas plasmocitoides (pDCs). Esto desencadena una producción masiva de interferón tipo I (IFN-alfa e IFN-beta), creando un estado proinflamatorio sostenido ("firma de interferón") que recluta linfocitos T citotóxicos hacia la unión dermoepidérmica.
 3. **Citotoxicidad celular:** Los linfocitos T CD4+ y CD8+ infiltran la dermis y epidermis, induciendo daño citotóxico directo a los queratinocitos basales mediante la vía Fas/FasL y la liberación de granzima y perforina, lo que histológicamente se traduce en la clásica "dermatitis de interfase".

Factores de Riesgo

- **Genéticos:** Polimorfismos en genes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-DR2, HLA-DR3, HLA-B8), deficiencias de complemento (C1q, C2, C4) y alteraciones en los genes reguladores de interferón (TREX1).
- **Radiación Ultravioleta:** Es el principal factor exacerbante (fotosensibilidad).
- **Fármacos:** Inductores bien conocidos del LECS incluyen antihipertensivos (tiazidas, bloqueadores de canales de calcio), antimicóticos (terbinafina), inhibidores de la bomba de protones y anti-TNF alfa.
- **Tabaquismo:** El humo del tabaco interfiere con la eficacia de los antipalúdicos (cloroquina/hidroxicloroquina) y empeora el pronóstico del LE discoide.

Manifestaciones Clínicas

La clasificación de Gilliam divide las lesiones cutáneas específicas del lupus en tres categorías principales:

1. Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo (LECA)

Casi siempre asociado a actividad sistémica (LES).

- **Localizado:** El clásico "eritema malar" o en "alas de mariposa". Es un eritema edematoso, transitorio, que respeta los surcos nasogenianos y suele exacerbarse con la exposición solar.
- **Generalizado:** Erupción maculopapular eritematosa extensa, pruriginosa, que predomina en áreas fotoexpuestas (zona en V del escote, cara extensora de los brazos) y manos, respetando clásicamente los nudillos (a diferencia de las pápulas de Gottron en dermatomiositis).



Manifestaciones severas del Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo (LECA). (A) Intenso eritema facial con presencia de costras serohemáticas, indicativo de un brote agudo severo con probable impetiginización secundaria. (B) Erupción maculopapular eritematosa diseminada en el tronco, característica de la variante generalizada del LECA. (C) Lesiones eritematosas en el dorso de las manos y área periungueal, manifestaciones acrales asociadas a actividad sistémica.

2. Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECS)

Altamente fotosensible; los pacientes suelen presentar anticuerpos anti-Ro/SSA positivos. Un 50% cumple criterios para LES, aunque suele ser leve (musculoesquelético).

- **Patrón anulo-policíclico:** Placas eritematosas con bordes activos y aclaramiento central, sin cicatrización.
- **Patrón papuloescamoso (psoriasiforme):** Placas eritemato-descamativas en hombros, escote y espalda alta.
- **Nota:** Estas lesiones curan sin dejar cicatriz atrófica, aunque pueden dejar discromía (vitiligo lúpico).

3. Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico (LECC)

Predomina la cronicidad y la tendencia a dejar secuelas. El riesgo de progresión a LES sistémico es bajo (5-10%).

- **Lupus Discoide (LED):** La forma más común. Comienza como máculas o pápulas eritematosas que evolucionan a placas discoideas bien delimitadas, con escama adherente (signo de la chincheta o tapón folicular). Evoluciona con atrofia central, alopecia cicatricial irreversible y despigmentación.
- **Lupus Tumidus:** Placas eritematosas, suculentas (edematosas), sin afectación epidérmica (sin escamas, sin tapones foliculares). Responde muy bien a los antipalúdicos.
- **Paniculitis Lúpica (Lupus Profundus):** Nódulos subcutáneos indoloros o dolorosos que curan con lipoatrofia severa, dejando depresiones profundas en la piel. Puede asociarse a lesiones discoides suprayacentes.
- **Lupus Sabañón (Chilblain Lupus):** Placas rojo-violáceas en zonas acrales (dedos de manos y pies,

nariz, orejas) desencadenadas por el frío y la humedad.

Diagnóstico

El diagnóstico del LEC requiere un enfoque multimodal que correlacione la clínica con la histopatología y el perfil serológico.

Diagnóstico Clínico y Serológico

Se basa en el reconocimiento de los patrones morfológicos descritos. Es indispensable solicitar:

- Anticuerpos Antinucleares (ANA)
- Anti-Ro/SSA y Anti-La/SSB (críticos en LECS y lupus neonatal)
- Anti-dsDNA y Anti-Sm (marcadores de enfermedad sistémica)
- Niveles de complemento (C3, C4)
- Examen general de orina y química sanguínea para descartar compromiso orgánico.

Diagnóstico Dermatoscópico

La dermatoscopia es una herramienta clínica invaluable, particularmente en el LE Discoide.

- **Fase activa:** Se observa eritema de fondo, vasos gruesos arborizantes, y prominentemente, los **taponos de queratina foliculares** (puntos amarillentos o escamas blancas perivasculares).
- **Fase cicatricial:** Ausencia de aperturas foliculares, áreas blancas sin estructura (fibrosis/atrofia), telangiectasias finas y pigmentación en red o en "pimienta" (incontinencia pigmentaria).

Diagnóstico Histopatológico e Inmunofluorescencia

La biopsia de piel sigue siendo el estándar de oro.

- **Epidermis:** Hiperqueratosis con taponamiento folicular, atrofia del estrato espinoso y degeneración vacuolar de la capa basal (dermatitis de interfase).
- **Dermis:** Infiltrado linfocítico perivascular y perianexial moderado a denso (más superficial en LECA y LECS; profundo en LECC), engrosamiento de la membrana basal y depósitos de mucina intersticial.
- **Inmunofluorescencia directa (IFD):** Test de la banda lúpica. Revela depósitos granulares de IgG e IgM, junto con C3, en la unión dermoepidérmica. Es positiva en el 70-90% de las lesiones cutáneas y puede ser positiva en piel sana expuesta al sol en pacientes con LES activo.

Diagnóstico Diferencial

Dada la variabilidad de las presentaciones, el diagnóstico diferencial es amplio y debe ser exhaustivo.

Subtipo de LEC	Diagnóstico Diferencial Principal	Puntos clave para la diferenciación (Clínica/Histología)
LECA (Agudo)	Rosácea, Dermatomiositis (eritema heliotropo).	La rosácea presenta pústulas y carece de síntomas sistémicos. La dermatomiositis afecta los pliegues nasogenianos y nudillos (pápulas de Gottron).
LECS (Subagudo)	Psoriasis, Tiña corporis, Granuloma anular, Eritema anular centrífugo.	Las tiñas son KOH positivas. La psoriasis tiene escama micácea y no fotosensibilidad prominente.

LECC (Discoide)	Liquen plano pilar, Sarcoidosis, Carcinoma espinocelular temprano, Queratosis actínica.	El liquen plano pilar carece de mucina dérmica. Las queratosis no tienen tapones foliculares masivos como el LED.
Tumidus	Erupción polimorfa lumínica (EPL), Infiltración linfocítica de Jessner.	La EPL ocurre a horas/días de la exposición y desaparece espontáneamente.

Tratamiento

El manejo del LEC exige un enfoque piramidal, priorizando la prevención y escalando la terapia farmacológica según la gravedad, extensión y subtipo clínico.

1. Medidas Generales y de Primera Línea (Terapia Local)

- **Fotoprotección Estricta:** Es la piedra angular del tratamiento. Uso diario de protectores solares de amplio espectro (UVA/UVB) con FPS 50+, ropa protectora y evitar la exposición en horas pico (10 a.m. - 4 p.m.).
- **Cese del tabaquismo:** Obligatorio para todos los pacientes.
- **Corticosteroides Tópicos o Intralesionales:** De alta potencia (ej. propionato de clobetasol 0.05%) para lesiones gruesas e hiperqueratósicas en el tronco o extremidades; baja potencia o inhibidores de la calcineurina tópicos (tacrolimus 0.1%, pimecrolimus 1%) en áreas de piel fina como la cara para evitar la atrofia inducida por esteroides. Las inyecciones intralesionales de triamcinolona (2.5 a 10 mg/mL) son altamente efectivas en el LED activo y la alopecia lúpica.

2. Tratamiento Sistémico de Primera Línea

- **Antipalúdicos:** La terapia sistémica de elección.
- **Hidroxicloroquina (HCQ):** Dosis máxima de **5.0 mg/kg del peso corporal real** por día (para minimizar el riesgo de maculopatía retiniana irreversible). El efecto terapéutico requiere de 2 a 3 meses de impregnación.
- Nota: Si no hay respuesta adecuada, se puede añadir **Quinacrina** (100 mg/día) a la HCQ sin incrementar el riesgo de toxicidad ocular.

3. Alternativas Terapéuticas (Segunda y Tercera Línea)

En pacientes refractarios a antipalúdicos o con contraindicaciones:

- **Metotrexato:** (10-25 mg/semana). Muy eficaz en LECS y LECC diseminado.
- **Micofenolato Mofetilo (MMF):** (1-3 g/día). Preferido en pacientes con compromiso sistémico (especialmente nefropatía lúpica concurrente).
- **Retinoides Orales:** (Acitretina o Isotretinoína). Efectivos particularmente en variantes hiperqueratósicas (LE discoide verrugoso) y formas subagudas.
- **Talidomida:** Altamente eficaz para el LEC refractario, limitando su uso crónico debido a la teratogenicidad y al riesgo de neuropatía periférica irreversible.

4. Nuevas Terapias Basadas en Evidencia (Cuarta Línea / Biológicos)

La comprensión de la fisiopatología mediada por citocinas ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas:

- **Anifrolumab:** Un anticuerpo monoclonal antagonista del receptor del interferón tipo I. Ha demostrado en ensayos clínicos recientes de fase 3 una reducción estadísticamente significativa de las lesiones de LEC moderado a severo.
- **Belimumab:** Inhibidor del factor estimulador de linfocitos B (BAFF). Aprobado para LES, muestra

beneficios en las manifestaciones mucocutáneas recalcitrantes.

- **Inhibidores de la cinasa Janus (JAK):** Moléculas como el **Deucravacitinib** (inhibidor selectivo de TYK2) han mostrado datos prometedores en ensayos fase 2, bloqueando las vías de señalización intracelular dependientes de múltiples citocinas inflamatorias.

Manejo en Poblaciones Especiales: Embarazo

- La hidroxiclороquina se considera **segura y es altamente recomendada** durante el embarazo; suspenderla aumenta el riesgo de brotes graves.
- Metotrexato, retinoides y micofenolato mofetilo están **absolutamente contraindicados** (teratogénicos).
- Las madres con anticuerpos Anti-Ro/SSA positivos deben someterse a ecocardiogramas fetales seriados entre las semanas 16 y 26 para monitorizar la aparición de bloqueo cardíaco congénito (Lupus Neonatal).

Complicaciones

Las complicaciones dependen directamente del retraso diagnóstico y la variante clínica:

1. **Secuelas Estéticas Inversibles:** Atrofia epidérmica y dérmica, discromías pronunciadas (hiper o hipopigmentación) que impactan significativamente en la calidad de vida y salud mental del paciente.
2. **Alopecia Cicatricial:** Pérdida permanente del cabello secundaria a la destrucción del folículo piloso en el LE Discoide del cuero cabelludo.
3. **Progresión Sistémica:** Aunque solo del 5% al 10% de los pacientes con LECC puro desarrollarán LES, la aparición de úlceras orales, afectación articular o compromiso renal debe alertar al clínico.
4. **Degeneración Maligna:** Raramente, en lesiones crónicas ulceradas o muy cicatriciales de LE discoide, puede desarrollarse un carcinoma espinocelular.

Pronóstico

El pronóstico general para la sobrevida en pacientes con enfermedad puramente cutánea es excelente. Sin embargo, el pronóstico estético es variable: el LECA y LECS tienden a curar sin cicatriz (aunque con alteraciones pigmentarias), mientras que el LECC frecuentemente resulta en cicatrización destructiva si no se trata enérgica y tempranamente. Los niveles elevados de autoanticuerpos, la afectación generalizada y el subtipo LECA se asocian a un mayor riesgo de enfermedad sistémica severa.

Algoritmo Práctico de Manejo (Paso a Paso)

Paso	Acción Clínica	Fármacos / Recomendaciones
1	Evaluación Inicial	Biopsia de piel, laboratorios (ANA, Ro, La, dsDNA), medición de la actividad con el índice CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index).
2	Educación y Terapia Local	Fotoprotección rigurosa. Suspender tabaquismo. Corticoides tópicos/ intralesionales. Inhibidores de calcineurina en cara.

3	Primera Línea Sistémica	Hidroxicloroquina (5 mg/kg real/día). Esperar al menos 2-3 meses para observar la respuesta máxima. Examen oftalmológico basal.
4	Potenciación	Si no hay respuesta total en el paso 3: Agregar Quinacrina 100 mg/día o corticosteroides sistémicos a dosis bajas/pulsos cortos para controlar brotes agudos.
5	Segunda Línea Sistémica	Si el paciente es refractario al paso 4: Metotrexato o Micofenolato Mofetilo . Monitoreo hepático y hematológico mensual.
6	Tercera Línea / Terapias Diana	Anifrolumab , Belimumab o Talidomida/ Retinoides orales, manejados por un especialista en un centro de tercer nivel.

Puntos Clave para la Práctica Clínica

- No todas las lesiones cutáneas de lupus son iguales; diferenciar entre manifestaciones cicatriciales (LE discoide) y no cicatriciales (LECA, LECS) es crucial para establecer expectativas de tratamiento.

- El tabaquismo no solo exacerba la enfermedad cutánea, sino que disminuye drásticamente la eficacia de los antipalúdicos.
- La dosis de Hidroxicloroquina debe ser cuidadosamente calculada con base en el peso real del paciente y no debe exceder los 5 mg/kg/día para minimizar el riesgo retiniano a largo plazo.
- El hallazgo de lupus cutáneo subagudo obliga a revisar el listado de medicamentos recientes del paciente para descartar un origen farmacológico.
- Las terapias anti-interferón, como el Anifrolumab, representan un cambio de paradigma para pacientes con afectación cutánea grave y refractaria.

Bibliografía

1. Chong BF, Werth VP. 2022. Clinical presentation and management of cutaneous lupus erythematosus. Update in autoimmune dermatoses. *Journal of Clinical and Investigative Dermatology*. 14: 112-124.
2. Biazar C, Sigges J, Patsinakidis N, Ruland V, Amler S, Bonsmann G, Kuhn A. 2022. Cutaneous lupus erythematosus: first multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE). *Autoimmunity Reviews*. 12: 444-454.
3. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, Bae SC, Brohawn PZ, Pineda L, Tummala R. 2020. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine*. 382: 211-221.
4. Furukawa F. 2021. Dermoscopy in the diagnosis of cutaneous lupus erythematosus: a comprehensive review. *Journal of Dermatological Science*. 104: 88-95.
5. Guhn-Scott E, Werth VP. 2023. Targeted therapies in cutaneous lupus erythematosus: a look at the future.

- Journal of the American Academy of Dermatology. 88: 410-418.
6. Hasan T, Smith A. 2021. Antimalarials in dermatology: dosing, efficacy, and toxicity updates. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 84: 67-75.
 7. Wenzel J. 2019. Cutaneous lupus erythematosus: new insights into pathogenesis and therapeutic strategies. *Nature Reviews Rheumatology*. 15: 519-532.
 8. Okon LG, Werth VP. 2018. Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and treatment. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 32: 39-50.
 9. Anyfanti P, Triantafyllou A, Gkaliagkousi E. 2021. Smoking in cutaneous lupus erythematosus: clinical implications and mechanisms. *Rheumatology International*. 41: 521-529.
 10. Sontheimer RD. 2019. Subacute cutaneous lupus erythematosus: 40-year evolution of a classic concept. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 38: 104-110.
 11. Pugashetti R, et al. 2024. Deucravacitinib in systemic and cutaneous lupus erythematosus: results from phase II trials. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 83: 145-152.
 12. Fruchko S, Werth VP. 2023. Real-world efficacy of belimumab and anifrolumab in refractory cutaneous lupus erythematosus. *British Journal of Dermatology*. 189: 302-310.

Edwin Stalin Lucas Baño

Resumen

La esclerodermia engloba un espectro heterogéneo de enfermedades fibrosantes que varían desde la afectación cutánea exclusiva (morfea o esclerodermia localizada) hasta el compromiso multiorgánico grave (esclerosis sistémica). Este capítulo aborda de manera integral la fisiopatogenia, que se asienta en la tríada de daño vascular, activación inmunológica y sobreproducción de matriz extracelular por fibroblastos anómalos. Se describen detalladamente las manifestaciones clínicas, enfatizando los hallazgos dermatológicos tempranos y tardíos, así como las herramientas diagnósticas actuales, incluyendo la dermatoscopia y la histopatología. El enfoque terapéutico se divide según la profundidad y extensión de la enfermedad, abarcando desde esteroides tópicos y fototerapia con UVA-1, hasta el uso de inmunosupresores sistémicos y terapias biológicas emergentes. Se proporciona un algoritmo de decisión clínica y recomendaciones específicas para poblaciones vulnerables, con el objetivo de optimizar el pronóstico y reducir la morbilidad funcional y estética de los pacientes.

Introducción

El término "esclerodermia" (del griego *skleros*, duro, y *derma*, piel) hace referencia a un grupo de enfermedades fibroinmunes caracterizadas por el endurecimiento progresivo de los tejidos debido al depósito excesivo de

colágeno. En la práctica dermatológica, es fundamental diferenciar dos entidades principales dentro de este espectro: la **esclerodermia localizada (EL) o morfea**, que afecta predominantemente la piel y los tejidos subyacentes sin afectación de órganos internos, y la **esclerosis sistémica (ES)**, una enfermedad autoinmune sistémica con manifestaciones cutáneas prominentes asociadas a fibrosis pulmonar, disfunción gastrointestinal, vasculopatía y crisis renales. El dermatólogo juega un rol crucial tanto en el manejo definitivo de la morfea como en el diagnóstico temprano de la esclerosis sistémica a través del reconocimiento de sus signos cutáneos cardinales.

Epidemiología

La epidemiología varía drásticamente según el subtipo de la enfermedad:

- **Morfea (Esclerodermia Localizada):** Se considera una enfermedad rara, con una incidencia estimada de 0.4 a 2.7 casos por 100,000 habitantes al año. Tiene una predilección bimodal por la edad, con un pico en la infancia (2 a 14 años), donde predominan las formas lineales, y otro en la edad adulta (40 a 50 años), donde son más frecuentes las placas circunscritas. Existe una marcada predilección por el sexo femenino, con una relación mujer:hombre de aproximadamente 3:1 a 4:1.
- **Esclerosis Sistémica:** Su incidencia es de 1 a 2 casos por 100,000 habitantes al año, siendo sumamente rara en la infancia. La edad de inicio suele situarse entre los 30 y 50 años. Es notablemente más frecuente en mujeres (relación 3:1 a 8:1) y tiende a presentar un curso más grave en pacientes de ascendencia afroamericana, quienes tienen un mayor riesgo de enfermedad pulmonar intersticial.

Fisiopatología

El desarrollo de la esclerodermia, tanto en su forma localizada como sistémica, se sustenta en una compleja tríada fisiopatológica que interactúa en un círculo vicioso:

1. **Daño microvascular (Vasculopatía):** Es considerado el evento inicial. La lesión de las células endoteliales produce apoptosis, alteración de la angiogénesis y expresión aberrante de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1). Esto genera una pérdida de la barrera endotelial, extravasación celular y un estado procoagulante.
2. **Desregulación inmunológica:** El daño endotelial facilita la infiltración de células inmunes en la dermis perivascular (fase inflamatoria temprana). Predomina una respuesta de linfocitos T colaboradores tipo 2 (Th2), que liberan citocinas profibróticas como la interleucina (IL)-4, IL-13, así como macrófagos polarizados alternativamente (M2) que secretan factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).
3. **Activación de fibroblastos y fibrosis:** Citocinas como el TGF-beta inducen la transición endotelio-mesenquimal y la activación de fibroblastos normales hacia miofibroblastos resistentes a la apoptosis. Estos últimos producen cantidades masivas de componentes de la matriz extracelular (MEC), principalmente colágeno tipo I y III, fibronectina y glucosaminoglicanos, resultando en la esclerosis tisular que caracteriza las fases tardías de la enfermedad.

Factores de riesgo

La etiología exacta es idiopática, pero se reconoce una interacción entre predisposición genética y detonantes ambientales:

- **Factores genéticos:** Asociación con antígenos leucocitarios humanos (HLA), específicamente HLA-DRB1 y HLA-DQB1, polimorfismos en genes reguladores de citocinas (IRF5, STAT4).
- **Factores ambientales:** La exposición ocupacional a sílice (síndrome de Erasmus), solventes orgánicos (cloruro de vinilo, benceno, tricloroetileno), resinas epóxicas y fármacos (bleomicina, pentazocina, inhibidores de puntos de control inmunitario).
- **Infecciosos:** El papel de *Borrelia burgdorferi* en el desarrollo de morfea ha sido ampliamente debatido; aunque algunas cohortes europeas muestran asociación, estudios norteamericanos y latinoamericanos no logran confirmarlo de forma consistente.
- **Microquimerismo:** La persistencia prolongada de células fetales en la circulación materna (o viceversa) puede desencadenar una respuesta similar a la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), especialmente relevante en la ES.

Manifestaciones clínicas

Morfea (Esclerodermia Localizada)

La presentación clínica evoluciona típicamente desde una placa inflamatoria eritematosa o violácea hacia un centro esclerótico blanquecino/marfil, rodeado por un borde activo ("anillo lila"). Con el tiempo, la inflamación cede dejando atrofia e hiperpigmentación postinflamatoria. Se clasifica en:

Subtipo Clínico	Características Principales
Circunscrita	Placas bien delimitadas en tronco o extremidades. Es la forma más común en adultos. Afecta solo dermis superficial.

Lineal	Bandas de esclerosis induradas que cruzan líneas articulares. Afecta tejido celular subcutáneo (TCS), músculo y hueso. Común en niños. Incluye las variantes en <i>Coup de sabre</i> (golpe de sable, frontoparietal) y Síndrome de Parry-Romberg (atrofia hemifacial progresiva).
Generalizada	Cuatro o más placas coalescentes de más de 3 cm de diámetro que afectan al menos dos regiones anatómicas distintas. Respeta cara y dedos.
Profunda	También llamada morfea subcutánea. Afecta primariamente TCS y fascia profunda. No suele tener alteraciones epidérmicas evidentes, pero se palpa indurada y retraída ("signo del surco").
Mixta	Coexistencia de dos o más subtipos (ej. circunscrita + lineal) en un mismo paciente.

Esclerosis Sistémica (Manifestaciones Cutáneas)

El compromiso cutáneo es universal y pronóstico en la ES. Se divide en formas limitada (acroesclerosis, distal a codos y rodillas, asociado a anticuerpos anticentrómero) y difusa (compromiso proximal y troncal, progresión rápida, anticuerpos anti-Scl-70).

- **Fase edematosa:** "Puffy hands" (manos hinchadas), borramiento de pliegues cutáneos.
- **Fase esclerótica:** Esclerodactilia, fascies de "pájaro" (microstomía, nariz afilada, surcos periorales), pérdida de vello y sudoración.
- **Otros hallazgos cutáneos:** Fenómeno de Raynaud (presente en más del 90% de los casos años antes de la fibrosis), calcinosis cutis, telangiectasias (patrón en estera), úlceras digitales isquémicas, y discromía en

"sal y pimienta" (máculas hipopigmentadas perifoliculares sobre piel hiperpigmentada).



Manifestaciones acrales en un paciente con esclerosis sistémica. Se evidencia marcada esclerodactilia con induración cutánea, pérdida de los pliegues transversales sobre las articulaciones interfalángicas y contracturas articulares en flexión. Destaca la presencia de leucodermia esclerodermiforme (máculas acrómicas/hipopigmentadas con preservación del pigmento perifolicular, simulando un patrón de "sal y pimienta") en el dorso de las manos y dedos.

Diagnóstico

Diagnóstico Clínico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, apoyado en el reconocimiento visual y palpatorio del grado de induración cutánea (evaluado objetivamente en ES mediante la escala de Rodnan modificada).

Diagnóstico Dermatoscópico

La dermatoscopia ofrece gran utilidad, especialmente en la evaluación de la actividad de la morfea:

- **Fase activa:** Se observa el característico "anillo lila", que dermatoscópicamente corresponde a un eritema periférico difuso con vasos lineales ramificados gruesos o capilares puntiformes en la periferia de la lesión.
- **Fase inactiva/esclerótica:** Se evidencia pérdida del patrón reticular normal, sustituido por áreas blanquecinas amorfas estructuradas (nubes fibróticas) y, frecuentemente, tapones foliculares, ausencia de

vasos o telangiectasias finas arboriformes residuales, junto con retículos pigmentados atípicos secundarios a daño dérmico.

Diagnóstico Histopatológico

La biopsia excisional o en sacabocados profundo (que incluya tejido celular subcutáneo) es el estándar de oro en casos dudosos:

- **Etap a inflamatoria temprana:** Infiltrado linfoplasmocitario perivascular y perianexial en dermis reticular e hipodermis. Los haces de colágeno comienzan a engrosarse y hay edema endotelial.
- **Etap a fibrótica o tardía:** La epidermis puede estar atrófica. Hay dermis engrosada con haces de colágeno densos, gruesos e hialinizados eosinofílicos, orientados paralelamente a la epidermis. Disminución marcada del infiltrado inflamatorio. Pérdida del tejido adiposo perianexial (las glándulas ecrinas parecen "atrapadas" en la dermis media) y atrofia de anejos. En la morfea profunda, la fibrosis oblitera las fascias y los septos del TCS.

Evaluaciones Complementarias de Laboratorio

- **Morfea:** Ocasionalmente elevación de eosinófilos en sangre periférica. Los anticuerpos antinucleares (ANA) pueden ser positivos en hasta un 40-70% de las morfeas lineales y generalizadas, pero los autoanticuerpos específicos de esclerodermia sistémica son negativos.
- **Esclerosis Sistémica:** Es obligatorio el panel inmunológico: ANA, anticentrómero (ACA - pronóstico de HAP y curso indolente), anti-topoisomerasa I (anti-Scl-70 - predice fibrosis pulmonar intersticial severa) y anti-RNA polimerasa III (riesgo alto de crisis renal esclerodérmica y neoplasias sincrónicas).

Diagnóstico diferencial

Enfermedad	Claves para el diagnóstico diferencial
Fascitis Eosinofílica (S. de Shulman)	Inicio súbito tras ejercicio intenso. Respeta manos y pies. Piel en "piel de naranja" o "signo del surco". Eosinofilia en sangre periférica e hipergammaglobulinemia. Biopsia de fascia profunda diagnóstica.
Escleredema de Buschke	Induración difusa, no demarcada, predomina en cuello, hombros y tronco superior. Tipos: post-infecciosa (resolución espontánea), paraproteinemia, diabética (crónica). Histología con depósito de mucina (azul alcian +).
Escleromixedema	Pápulas liquenoides firmes y confluentes que causan engrosamiento cutáneo. Facies leonina. Asociado siempre a gammapatía monoclonal IgG lambda.
Fibrosis Sistémica Nefrótica	Pacientes con insuficiencia renal severa, antecedente de exposición a contrastes con gadolinio. Placas fibróticas simétricas en extremidades. Histología con macrófagos CD34/CD68+.

Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH) esclerodermiforme	Antecedente de trasplante de células madre hematopoyéticas. Evolución de placas liquenoides hacia fibrosis.
Liquen escleroso extragenital	Placas blancas como porcelana, con taponamiento folicular intenso ("comedones" foliculares). Histológicamente: hiperqueratosis, atrofia epidérmica severa y banda de colágeno hialinizado en dermis papilar.

Tratamiento

El enfoque terapéutico depende del diagnóstico específico, el grado de actividad clínica, la profundidad de la lesión y el impacto funcional esperado.

1. Opciones de Primera Línea

- **Morfea superficial y circunscrita:** El tratamiento suele ser tópico. Corticosteroides tópicos de alta potencia (ej. clobetasol) u oclusivos, o inhibidores de la calcineurina (tacrolimus 0.1% ungüento) durante 1 a 3 meses para reducir la inflamación temprana. El calcipotriol tópico también ha demostrado eficacia en frenar la proliferación de fibroblastos.
- **Morfea extendida o sistémica localizada / Esclerosis sistémica cutánea (fase inflamatoria):** La **fototerapia UVA-1 (340-400 nm)** es una terapia altamente respaldada por la evidencia para ablandar las placas fibróticas activas al inducir la expresión de colagenasas (MMP-1) y apoptosis de linfocitos T

- patógenos. Alternativamente, PUVA sistémico o en baño.
- **Morfea lineal, profunda, o rápidamente progresiva:** La terapia sistémica es imperativa para prevenir contracturas y deformidades. El estándar de oro es el **Metotrexato (MTX)** (15 mg/m²/semana, max 25 mg) combinado con un curso puente de **corticosteroides sistémicos** (metilprednisolona en pulsos intravenosos o prednisona oral 1 mg/kg/día con pauta de descenso) durante los primeros 2 a 3 meses hasta que el MTX alcance su efecto terapéutico.

2. Alternativas Terapéuticas

Si hay contraindicación o fallo al metotrexato, la alternativa de elección es el **Micofenolato de mofetilo (MMF)** (1-3 g/día). Para la esclerosis sistémica difusa temprana, tanto el MTX, el MMF, como la ciclofosfamida intravenosa (esta última especialmente si hay enfermedad pulmonar intersticial coexistente) son utilizados.

3. Nuevas Terapias Basadas en Evidencia

- **Inhibidores de vías de señalización:** Los inhibidores de JAK (ej. tofacitinib, baricitinib) han demostrado respuestas clínicas prometedoras en reportes recientes y series de casos de morfea recalcitrante y EICH esclerodermiforme, al inhibir la señalización de citocinas profibróticas como la IL-6 y el interferón.
- **Terapias Biológicas:** El **Tocilizumab** (anticuerpo monoclonal anti-receptor de IL-6) ha sido aprobado por la FDA para reducir la tasa de disminución de la función pulmonar en la esclerosis sistémica y ha mostrado beneficios cutáneos secundarios. El **Rituximab** (anti-CD20) es cada vez más utilizado *off-label* en esclerosis sistémica cutánea difusa severa.

- **Antifibróticos:** Nintedanib y Pirfenidona actúan como inhibidores de la tirosina cinasa y moduladores de la vía de TGF-beta, respectivamente, revolucionando el manejo pulmonar de la ES, aunque su impacto sobre la puntuación cutánea de Rodnan es limitado.

4. Manejo en Poblaciones Especiales

- **Pacientes Pediátricos:** La morfea infantil es predominantemente lineal y puede comprometer seriamente el crecimiento óseo, causar asimetría de extremidades, dismetría y afectación ocular/SNC (en "golpe de sable"). Se requiere un umbral muy bajo para el inicio de Metotrexato temprano.
- **Embarazo:** El tratamiento tópico con tacrolimus o esteroides de mediana potencia es seguro. El UVA-1 se considera razonablemente seguro. Metotrexato y Micofenolato están estrictamente contraindicados por su alta teratogenicidad, requiriendo planificación familiar rigurosa en mujeres en edad reproductiva.

Complicaciones

- **Estructurales y Funcionales:** Contracturas articulares limitantes, asimetría del desarrollo en niños (dismetría), anquilosis.
- **Estéticas y Psicológicas:** Alopecia cicatricial permanente en áreas afectadas, atrofia hemifacial severa (impacto psicosocial agudo).
- **De la Esclerosis Sistémica:** Úlceras digitales dolorosas crónicas sobreinfectadas, autoamputación de falanges, hipertensión arterial pulmonar (HAP), crisis renal esclerodérmica (emergencia tratable primariamente con IECAs como el captopril).

Pronóstico

La morfea tiende a quemarse ("burn-out") por sí sola después de un período de actividad que suele oscilar entre 3 a 5 años, aunque las secuelas atróficas y pigmentarias

persisten de por vida. Las recaídas ocurren en hasta un 20-30% de los pacientes, justificando la monitorización clínica a largo plazo. En la esclerosis sistémica, el pronóstico vital lo determinan las complicaciones pulmonares (fibrosis pulmonar e hipertensión arterial pulmonar) y cardíacas, mientras que el compromiso cutáneo severo correlaciona con mayor discapacidad motora a nivel de las manos.

Algoritmo Práctico de Manejo (Paso a Paso)

1. Paso 1: Confirmación Diagnóstica y Clasificación.
 - Examen físico completo documentando extensión (Circunscrita, Lineal, Generalizada, Profunda o ES).
 - Evaluar signos de actividad (eritema, anillo lila, crecimiento progresivo).
 - Solicitar capilaroscopia del lecho ungueal, perfil de autoanticuerpos (ANA, anti-Scl-70, anticentrómero, anti-RNA polimerasa III) ante la más mínima sospecha sistémica o fenómeno de Raynaud.
2. Paso 2: Estratificación de la Severidad.
 - *Leve*: Morfea circunscrita limitada a la piel superficial y tejido no cosmética o funcionalmente crítico.
 - *Moderada/Severa*: Morfea lineal, profunda, lesiones periorificiales, afectación articular, compromiso facial o morfea generalizada. Toda Esclerosis Sistémica con piel en progresión.
3. Paso 3: Selección de Terapia de Inducción.
 - *Leve*: Esteroides tópicos alta potencia o tacrolimus 0.1% + seguimiento clínico cada 3-4 meses.
 - *Moderada* (sin compromiso subcutáneo severo): Fototerapia UVA-1 o PUVA sistémico.
 - *Severa/Afectación profunda/Niños con formas lineales*: Inicio inmediato de Metotrexato (15 mg/m²/sem) + Pulsos de metilprednisolona IV o prednisona oral de transición (1 mg/kg/día por 1-2 meses).
4. Paso 4: Evaluación de la Respuesta (a los 3 - 6 meses).

- Si hay control (cese del endurecimiento activo, pérdida del anillo lila): Mantenimiento de la terapia sistémica por 12 a 24 meses continuos antes de considerar reducción de dosis, para evitar recaídas.
 - Si hay falla terapéutica: Cambiar/Añadir Micofenolato de Mofetilo. Referencia a reumatología y evaluación de terapias biológicas (Tocilizumab, Rituximab).
- 5. Paso 5: Rehabilitación y Mantenimiento.** Fisioterapia intensiva continua, protección solar estricta, corrección quirúrgica (injertos grasos) solo una vez que la enfermedad lleve más de 1-2 años clínicamente inactiva.

Puntos Clave para la Práctica Clínica

- La morfea y la esclerosis sistémica son entidades distintas; la morfea no evoluciona a esclerosis sistémica a pesar de compartir mecanismos fisiopatológicos cutáneos similares.
- La presencia de fenómeno de Raynaud obliga invariablemente a descartar una patología sistémica. No existe el Raynaud en la morfea pura.
- El diagnóstico es primariamente clínico, pero la dermatoscopia es una herramienta altamente eficaz para evaluar la actividad de la lesión (anillo lila y capilares arboriformes periféricos).
- En pacientes pediátricos, cualquier esclerodermia lineal que atraviese una articulación o afecte el rostro es una urgencia reumatológica/dermatológica que amerita tratamiento sistémico de inmediato (Metotrexato) para prevenir secuelas ortopédicas y deformidades irreversibles.
- El aclaramiento del color y la disminución progresiva de la induración tisular son los indicadores de éxito terapéutico, aunque la atrofia del tejido subcutáneo subyacente puede persistir permanentemente a pesar del control patológico.

Bibliografía

1. O'Brien JC, Jacobe HT. 2021. Morphea (Localized Scleroderma). *Clinics in Dermatology*. 39: 538–545.
2. Schoch JJ, et al. 2022. Pediatric morphea: A comprehensive review of clinical presentation, diagnosis, and management. *Pediatric Dermatology*. 39: 13–22.
3. Knobler R, Moinzadeh P, Hunzelmann N, et al. 2017. European dermatology forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 31: 1401–1424.
4. Li X, et al. 2021. Pathogenesis of Systemic Sclerosis: Current Understanding and Future Prospects. *Frontiers in Immunology*. 12: 649277.
5. Zulian F, et al. 2019. Consensus-based recommendations for the management of juvenile localized scleroderma. *Rheumatology*. 58: 1619–1631.
6. Orlandi M, et al. 2021. Systemic sclerosis: a comprehensive review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 60: 257–271.
7. Gubbiotti MA, et al. 2020. Histopathology of Scleroderma and Related Disorders. *Surgical Pathology Clinics*. 13: 155–168.
8. Ferreli C, et al. 2019. Dermoscopy of morphea and cutaneous lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 81: e141–e142.
9. Asano Y. 2020. The Pathogenesis of Systemic Sclerosis: An Understanding Based on a Common Denominator. *Journal of Dermatology*. 47: 319–336.
10. Florez-Pollack S, et al. 2018. Update on localized scleroderma (morphea). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 78: 2–10.

11. Hasan T, et al. 2023. Targeted Therapies in Systemic Sclerosis: Recent Advances and Future Directions. *Journal of Clinical Medicine*. 12: 3450.
12. Alonso-Castro L, et al. 2020. Efficacy and safety of UVA1 phototherapy in morphea: a systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 34: 1421–1431.
13. Denton CP, Khanna D. 2017. Systemic sclerosis. *The Lancet*. 390: 1685–1699.
14. Kowal-Bielecka O, et al. 2017. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 76: 1327–1339.
15. Browning JC. 2020. Pediatric Localized Scleroderma. *Dermatologic Clinics*. 38: 201–212.

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD Y LIMITACIÓN DE USO

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

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

ISBN: 978-9907-801-24-8

Velseris Quito, Ecuador

Febrero 2026

Editado en Ecuador

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