

Dermatología Integral: Trastornos Estructurales y Sistémicos

**Gema Lisbeth Sánchez Intriago
Angie Mishel Morales Pacheco
Liva Zulema Pacheco Flores
Narcisa Selena Molina Intriago
Daniella Estefania Torres Banda**

Dermatología Integral: Trastornos Estructurales y Sistémicos

Índice

Vasculitis Cutáneas de Pequeño y Mediano Vaso	5
Gema lisbeth Sánchez Intriago	5
Elastopatías y Trastornos Genéticos del Tejido Conectivo Cutáneo	21
Angie Mishel Morales Pacheco	21
Enfermedades Ampollares Autoinmunes	36
Liva Zulema Pacheco Flores	36
Cicatrización Patológica	49
Narcisa Selenia Molina Intriago	49
Prurito Crónico	67
Daniella Estefania Torres Banda	67

Datos de Autores

Gema Iisbeth Sánchez Intriago

Médico Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí
Médico Consultorio Privado

Angie Mishel Morales Pacheco

Médico Universidad de Guayaquil
Médico Hospital Básico La Cigüeña

Liva Zulema Pacheco Flores

Médico Universidad Regional Autónoma de los Andes
Médico General Consultorio Privado

Narcisa Selenia Molina Intriago

Médico Cirujano Universidad Técnica de Manabí
Médico General Residente en Hospital Rodríguez
Zambrano

Daniella Estefanía Torres Banda

Médico Universidad Espíritu Santo
Médico General Consulta Privada

Gema Iisbeth Sánchez Intriago

Resumen

Las vasculitis cutáneas representan un grupo heterogéneo de trastornos inflamatorios caracterizados por la destrucción de los vasos sanguíneos de la dermis y el tejido celular subcutáneo. Su espectro abarca desde procesos autolimitados confinados a la piel hasta manifestaciones iniciales de vasculitis sistémicas potencialmente mortales. Este capítulo revisa de manera exhaustiva las vasculitis de vasos pequeños (como la vasculitis por IgA, la vasculitis urticariana y las asociadas a ANCA) y las de vasos medianos (como la poliarteritis nodosa cutánea). Se detalla la fisiopatología basada en el depósito de inmunocomplejos y la activación celular, así como la presentación clínica clásica: púrpura palpable en vasos pequeños y nódulos con livedo racemosa en vasos medianos. Se enfatiza el abordaje diagnóstico, donde la correlación clínico-patológica y la inmunofluorescencia directa son pilares fundamentales. Finalmente, se analizan las estrategias terapéuticas escalonadas, desde el manejo conservador hasta el uso de agentes biológicos emergentes, subrayando la importancia de descartar el compromiso sistémico para determinar el pronóstico.

Introducción

El término "vasculitis" engloba una serie de enfermedades clinicopatológicas caracterizadas por inflamación y necrosis de la pared de los vasos sanguíneos, lo que conduce a isquemia de los tejidos irrigados. La piel, dada su extensa red vascular, es uno de los órganos más

frecuentemente afectados. La nomenclatura actual se basa en la Conferencia de Consenso de Chapel Hill (CHCC) de 2012, con un anexo dermatológico específico publicado en 2018 que clasifica las vasculitis cutáneas según el tamaño del vaso afectado predominantemente y su etiología.

El reconocimiento de una vasculitis en la piel exige que el médico determine inmediatamente si se trata de un fenómeno puramente cutáneo (vasculitis de un solo órgano) o de la manifestación de una vasculitis sistémica. Las vasculitis de vasos pequeños involucran vénulas poscapilares, capilares y arteriolas de la dermis superficial y media. Las vasculitis de vasos medianos afectan a las arterias de la dermis profunda y el tejido celular subcutáneo. Comprender esta distinción anatómica es crucial, ya que dicta el patrón clínico, el rendimiento de la biopsia y el enfoque terapéutico.

Epidemiología

La incidencia exacta de las vasculitis cutáneas es difícil de establecer debido a la variabilidad en la nomenclatura histórica y las diferencias geográficas. En conjunto, las vasculitis de pequeños vasos tienen una incidencia estimada de 30 a 45 casos por millón de habitantes al año.

La vasculitis por IgA (anteriormente púrpura de Schönlein-Henoch) es la vasculitis más común en la infancia, con una incidencia de 10 a 20 casos por cada 100.000 niños al año, presentando un pico entre los 4 y 6 años, con un ligero predominio en varones. En adultos, su incidencia cae drásticamente a 1 por millón al año, pero suele cursar con mayor gravedad clínica.

Las vasculitis asociadas a ANCA (anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos) y la poliarteritis nodosa (PAN) son más raras. La PAN cutánea representa el 10% de todos los casos de PAN y afecta predominantemente a

adultos en la cuarta o quinta década de la vida, con un curso crónico y recidivante.

Fisiopatología

La patogenia de las vasculitis cutáneas depende del subtipo, pero generalmente confluye en dos mecanismos inmunológicos principales que resultan en daño endotelial:

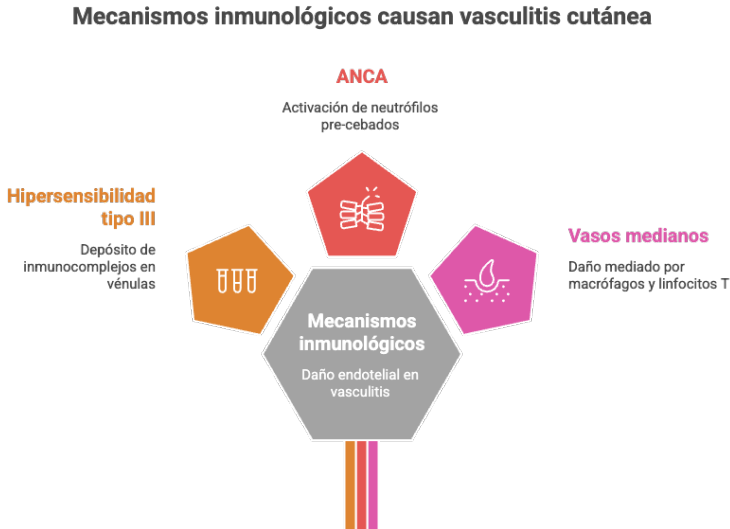
1. Reacciones de hipersensibilidad tipo III (Depósito de inmunocomplejos):

Es el mecanismo predominante en la vasculitis leucocitoclástica idiopática, la vasculitis por IgA y la vasculitis crioglobulinémica. La presencia de un antígeno (infeccioso, farmacológico o tumoral) desencadena la formación de anticuerpos. Estos inmunocomplejos circulantes se depositan en las vénulas poscapilares bajo condiciones de estasis venosa o alta presión hidrostática (lo que explica la predilección por los miembros inferiores). El depósito activa la cascada del complemento (generando C3a y C5a), lo que atrae de forma masiva a los neutrófilos. Los neutrófilos liberan enzimas lisosomales (colagenasa, elastasa) y especies reactivas de oxígeno, destruyendo la pared vascular.

2. Reacciones dependientes de autoanticuerpos (ANCA):

En la granulomatosis con poliangeítis (GPA), poliangeítis microscópica (PAM) y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA), anticuerpos dirigidos contra la proteinasa 3 (PR3) o la mieloperoxidasa (MPO) activan neutrófilos pre-cebados por citocinas (como el TNF-alfa). Estos neutrófilos se adhieren al endotelio y sufren desgranulación y formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETosis), provocando necrosis vascular sin un depósito significativo de inmunocomplejos (vasculitis pauciinmune).

En las vasculitis de vasos medianos como la PAN, el daño está mediado por macrófagos y linfocitos T, lo que sugiere una disfunción en la inmunidad celular, resultando en necrosis fibrinoide transmural y formación de microaneurismas.



Factores de Riesgo

El desarrollo de vasculitis cutáneas frecuentemente está precedido por un desencadenante identificable (hasta en un 50% de los casos):

- **Infecciones (15-20%):** Infecciones del tracto respiratorio superior (estreptococo del grupo A), hepatitis B y C (fuertemente asociadas a crioglobulinemia y PAN), VIH, parvovirus B19 y COVID-19.
- **Fármacos (10-15%):** Betalactámicos, sulfamidas, AINE, diuréticos tiazídicos, alopurinol, y más recientemente,

agentes biológicos como los inhibidores del TNF-alfa (vasculitis paradójica) y terapias dirigidas en oncología (inhibidores de checkpoint inmunológico).

- **Enfermedades autoinmunes sistémicas (10-15%):** Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren.
- **Neoplasias (2-5%):** Neoplasias hematológicas (mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos, linfomas) en ancianos, o tumores sólidos (cáncer de pulmón, riñón o próstata) como síndromes paraneoplásicos.

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones cutáneas están dictadas por el calibre del vaso afectado.



Manifestaciones clínicas de la vasculitis cutánea de pequeño vaso. (A) Primer plano de la extremidad inferior que muestra múltiples pápulas purpúricas confluentes y la formación de grandes ampollas hemorrágicas tensas, indicativas de isquemia superficial y necrosis epidérmica secundaria al daño vascular severo. (B) Vista panorámica de ambas extremidades inferiores que exhibe el patrón clásico de púrpura palpable simétrica. Obsérvese la distribución preferencial en áreas declives (efecto gravitacional), un hallazgo característico en las vasculitis mediadas por inmunocomplejos (vasculitis leucocitoclástica).

Vasculitis de Pequeño Vaso (Dermis superior e intermedia)

- **Púrpura palpable:** Es el signo cardinal. Inicia como máculas eritematosas que evolucionan rápidamente a pápulas purpúricas que no palidecen a la vitropresión. Ocurren característicamente en zonas de decúbito o extremidades inferiores (efecto gravitacional).
- **Lesiones urticarianas:** Habones que duran más de 24 horas, dejan hiperpigmentación residual y causan ardor o dolor en lugar de prurito (característico de la vasculitis urticariana) (Marzano et al., 2022).
- **Vesículas, ampollas hemorrágicas y costras:** Ocurren cuando hay isquemia epidérmica severa secundaria al daño del plexo vascular superficial.

Vasculitis de Mediano Vaso (Dermis profunda y panículo adiposo)

- **Nódulos subcutáneos:** Lesiones eritematosas y dolorosas, que pueden ser palpables antes de ser visibles.
- **Livedo racemosa:** Patrón reticular violáceo, asimétrico, con anillos rotos, resultado de la isquemia en los bordes de los conos arteriales.
- **Úlceras cutáneas:** De bordes irregulares y fondo necrótico.
- **Infartos digitales y gangrena:** Por oclusión completa de las arterias distales.

Nota: Las vasculitis asociadas a ANCA pueden presentar lesiones "mixtas" (tanto púrpura palpable como nódulos/úlceras) ya que afectan tanto vasos pequeños como medianos.

Diagnóstico

El diagnóstico exige una evaluación multidisciplinaria.

1. Diagnóstico Clínico

Debe incluir una anamnesis detallada buscando infecciones recientes, nuevos fármacos y síntomas de alarma sistémica (artralgias, dolor abdominal, hematuria, hemoptisis, fiebre, neuropatía periférica).

2. Diagnóstico Dermatoscópico

La dermatoscopia facilita el diagnóstico temprano. En las vasculitis de pequeño vaso se observa un fondo rojo-naranja o amarillento con glóbulos, puntos o manchas purpúricas difusas. A diferencia de las dermatosis purpúricas pigmentadas, no se observa el patrón clásico de "pimienta de cayena" en parches aislados, sino confluencia hemorrágica activa y vasos dilatados puntiformes o lineales.

3. Diagnóstico Histopatológico y Molecular

La biopsia cutánea es el **estándar de oro**.

- **Hematoxilina-Eosina (H&E):** Debe tomarse una biopsia en sacabocados (punch) profunda o una biopsia incisional en cuña de una lesión aguda (con 24-48 horas de evolución). Hallazgos clásicos: necrosis fibrinoide de las paredes vasculares, tumefacción endotelial, extravasación de eritrocitos y un infiltrado inflamatorio predominantemente neutrofílico con polvo nuclear (leucocitoclasia).
- **Inmunofluorescencia Directa (IFD):** Esencial para subtipificar la vasculitis. Requiere una biopsia de una lesión muy temprana (<24 horas), ya que los inmunocomplejos se degradan rápidamente.
- **Vasculitis por IgA:** Depósito granular fuerte y perivascular de IgA y C3.
- **Vasculitis crioglobulinémica:** Depósitos granulares de IgM, IgG y C3.

- *Lupus eritematoso*: Banda lúpica e inmunocomplejos múltiples.
- *Vasculitis pauciimmune* (ANCA): Ausencia o escasez de depósitos de inmunoglobulinas o complemento.

Diagnóstico Diferencial

El desafío principal es distinguir la vasculitis verdadera de las vasculopatías oclusivas (donde hay trombosis pero no inflamación primaria de la pared vascular).

Grupo Patológico	Entidades a Considerar	Claves Clínicas / Histológicas
Vasculopatías trombóticas	Síndrome antifosfolípido, CID, Púrpura fulminans, Deficiencias de Proteína C/S.	Livedo reticularis, púrpura retiforme. Histología: trombos de fibrina intravasculares sin inflamación significativa de la pared del vaso.

Dermatosis purpúricas pigmentadas	Enfermedad de Schamberg, Púrpura de Majocchi.	Máculas purpúricas de cronicidad, "pimienta de cayena", pruriginosas, asintomáticas. Histología: capilaritis linfocítica con hemosiderófagos.
Fenómenos embólicos	Embolia de colesterol, embolismo séptico (endocarditis).	Livedo racemosa, dedos azules, estigmas de enfermedad arterial periférica o soplo cardíaco. Biopsia revela hendiduras de colesterol o bacterias intravasculares.

Pseudovasculitis	Escorbuto (déficit de Vit C), Amiloidosis primaria.	Hemorragias perifoliculares, pelos en "sacacorchos" (escorbuto). Púrpura periorbitaria en "ojos de mapache" (amiloidosis).
------------------	---	--

Tratamiento

El manejo debe estratificarse según la extensión del compromiso (cutáneo exclusivo vs. sistémico) y la severidad de las lesiones cutáneas.

Opciones de Primera Línea

En vasculitis cutáneas de pequeño vaso limitadas a la piel (un solo órgano) y de carácter leve:

- **Medidas generales:** Reposo relativo, elevación de las extremidades inferiores, medias de compresión moderada y evitación de frío o traumatismos.
- **Supresión del desencadenante:** Suspensión de fármacos sospechosos y tratamiento de infecciones subyacentes.
- **Fármacos antineutrófilicos:** La **Colchicina** (0.6 mg a 1.2 mg/día) o la **Dapsona** (50 a 150 mg/día) son de elección por su capacidad para inhibir la quimiotaxis y función de los neutrófilos, evitando los efectos secundarios a largo plazo de los corticosteroides.
- **AINEs:** Útiles para controlar síntomas articulares concomitantes, aunque deben usarse con precaución si existe duda sobre la función renal.

Alternativas Terapéuticas

Para casos refractarios, recurrentes o con lesiones severas (úlceras, ampollas hemorrágicas):

- **Corticosteroides sistémicos:** Prednisona (0.5 - 1 mg/kg/día) con una pauta de reducción gradual en 4 a 6 semanas. Son muy eficaces para controlar brotes agudos, pero su uso prolongado como monoterapia no está indicado en formas crónicas puramente cutáneas.
- **Ahorradores de esteroides/Inmunosupresores:** En casos de dependencia a esteroides, se emplean **Azatioprina** (1.5-2 mg/kg/día), **Metotrexato** (10-25 mg/semana) o **Micofenolato de mofetilo** (1-2 g/día).

Nuevas Terapias Basadas en Evidencia

El avance en la comprensión inmunológica ha introducido la terapia biológica en casos graves o asociados a formas sistémicas:

- **Rituximab (Anti-CD20):** Es el tratamiento de elección para la inducción a la remisión en las vasculitis asociadas a ANCA severas y en la vasculitis crioglobulinémica relacionada al virus de la hepatitis C (con terapia antiviral concomitante).
- **Omalizumab:** Se ha reportado éxito en series de casos de vasculitis urticariana normocomplementémica refractaria.
- **Avacopan:** Un antagonista del receptor C5a administrado por vía oral. Recientemente aprobado para el tratamiento de las vasculitis asociadas a ANCA, reduciendo drásticamente la necesidad de glucocorticoides y favoreciendo la cicatrización endotelial.
- **Mepolizumab (Anti-IL5):** Especialmente útil en la granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (EGPA) con predominio de manifestaciones cutáneas y asma severa.

Manejo en Poblaciones Especiales

- **Pediatría:** La vasculitis por IgA es en su mayoría autolimitada (resolución en 4-8 semanas). El tratamiento es de soporte con AINE para la artralgia. Los corticosteroides sistémicos se reservan para compromiso gastrointestinal severo (dolor abdominal intenso, sangrado) o nefritis clínica (Ozen et al., 2019).
- **Embarazo:** Supone un desafío. Los esteroides tópicos de alta potencia, esteroides sistémicos (prednisona/prednisolona, dado el extenso metabolismo placentario por la 11-beta-hidroxesteroide deshidrogenasa) y la azatioprina se consideran seguros. El metotrexato y el micofenolato están absolutamente contraindicados (teratogénicos).

Complicaciones

Las complicaciones de la afectación estrictamente cutánea incluyen sobreinfección bacteriana de las úlceras, necrosis con pérdida de tejido que requiere injertos, y cicatrización inestética (hiperpigmentación postinflamatoria, cicatrices atróficas).

Sin embargo, la complicación médica más grave proviene del no reconocimiento oportuno del compromiso sistémico:

- **Renal:** Glomerulonefritis rápidamente progresiva que evoluciona a enfermedad renal terminal (especialmente en IgA, PAM y GPA).
- **Gastrointestinal:** Isquemia mesentérica, perforación intestinal o intususcepción (clásica en niños con vasculitis IgA).
- **Neurológica:** Mononeuritis múltiple debido a vasculitis de los *vasa nervorum*, frecuente en EGPA y PAN.

Pronóstico

El pronóstico de las vasculitis de pequeño y mediano vaso depende enteramente de la presencia, extensión y gravedad de la afectación extracutánea.

- La vasculitis cutánea de pequeño vaso (de un solo órgano) tiene un pronóstico excelente; cerca del 90% de los casos agudos se resuelven en meses sin secuelas, aunque un 10% puede presentar un curso crónico-recurrente, impactando significativamente la calidad de vida.
- La poliarteritis nodosa (PAN) puramente cutánea es benigna, y rara vez (<1%) progresa a PAN sistémica, aunque se caracteriza por brotes crónicos e indolentes a lo largo de los años.
- En las vasculitis asociadas a ANCA, el pronóstico ha mejorado radicalmente desde la introducción de terapias con Rituximab y Avacopan, transformando una enfermedad históricamente mortal (supervivencia a 1 año <20% en la era pre-esteroides) en una afección crónica manejable (supervivencia a 5 años >80%).

Puntos Clave para la Práctica Clínica

- **Regla de Oro Inicial:** Toda púrpura palpable debe considerarse vasculitis hasta demostrar lo contrario, e impone la obligación inmediata de descartar compromiso sistémico (solicitar uroanálisis, creatinina, hemograma y sangre oculta en heces).
- **El tiempo es crucial para la biopsia:** Las biopsias para Inmunofluorescencia Directa (IFD) deben realizarse en lesiones tempranas (menos de 24 horas) para evitar falsos negativos por degradación de inmunocomplejos.
- **Correlación fenotipo-vaso:** Púrpura palpable y vesículas sugieren pequeño vaso; nódulos dolorosos,

- livedo racemosa y úlceras profundas orientan hacia mediano vaso.
- **Rol de los esteroides:** Evitar prescribir corticosteroides sistémicos prolongados para vasculitis exclusivamente cutáneas sin haber intentado fármacos ahorradores de esteroides (colchicina, dapsona).
- **Vasculopatía vs Vasculitis:** El diagnóstico diferencial con vasculopatías trombóticas requiere una cuidadosa valoración clínico-patológica para no iniciar esquemas inmunosupresores en un paciente que requiere anticoagulación.

Bibliografía

1. Carlson JA, Chen KR. 2019. Cutaneous vasculitis update: Small vessel neutrophilic vasculitis syndromes. *The American Journal of Dermatopathology*. 41(12): 871-893.
2. Farkas N, Sárdy M, Becker MO, et al. 2020. Paraneoplastic cutaneous vasculitis: A systematic review. *Autoimmunity Reviews*. 19(5): 102506.
3. Fraticelli P, Benfaremo D, Gabrielli A. 2021. Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis. *Internal and Emergency Medicine*. 16(4): 831-841.
4. García-Gil MF, Monte-Serrano J, García-García M, et al. 2021. Cutaneous small-vessel vasculitis associated with SARS-CoV-2 infection. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 35(1): e26-e28.
5. Gómez-Díaz S, Martín-Gorgojo A, Martínez-Lorenzo E. 2021. Actualización en púrpura de Schönlein-Henoch / Vasculitis por IgA. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 112(1): 11-20.
6. Jariwala RP, Nielko D, Sharma A. 2020. Management of chronic cutaneous vasculitis. *Current Dermatology Reports*. 9(2): 117-125.

7. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. 2021. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *The New England Journal of Medicine*. 384(7): 599-609.
8. Kawakami T. 2018. Cutaneous polyarteritis nodosa: update on pathogenesis and treatment. *International Journal of Dermatology*. 57(3): 263-268.
9. Lallas A, Apalla Z, Lefaki I, et al. 2019. Dermoscopy in the diagnosis of cutaneous vasculitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 80(3): 698-701.
10. Marzano AV, Borghi A, Wallach D, Cugno M. 2022. A Comprehensive Review of Urticarial Vasculitis. *Frontiers in Immunology*. 13: 820556.
11. Metz M, Altrichter S, Buttgereit T, et al. 2021. The role of omalizumab in the treatment of urticarial vasculitis. *Clinical and Translational Allergy*. 11(3): e12022.
12. Micheletti RG, Werth VP. 2020. Cutaneous vasculitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 83(6): 1537-1546.
13. Ozen S, Marks SD, Brogan P, et al. 2019. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis—the SHARE initiative. *Rheumatology*. 58(9): 1607-1616.
14. Pagnoux C, Cohen P. 2022. Overview of ANCA-associated vasculitides. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 36(1): 101741.
15. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. 2020. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *The New England Journal of Medicine*. 363(3): 221-232.
16. 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(2): 171-184.
17. Vassallo C, Salvi M, Pagnucco A, et al. 2022. Cutaneous vasculitis associated with targeted therapies and

- immune checkpoint inhibitors in oncology. *Dermatologic Therapy*. 35(8): e15610.
18. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. 2022. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *The New England Journal of Medicine*. 376(20): 1921-1932.

Angie Mishel Morales Pacheco

Resumen

Las elastopatías y los trastornos genéticos del tejido conectivo cutáneo constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias que afectan la biosíntesis, el ensamblaje o la degradación de los componentes de la matriz extracelular (MEC), principalmente el colágeno y la elastina. Este capítulo aborda de manera integral las entidades más representativas: los Síndromes de Ehlers-Danlos (SED), el Síndrome de Marfan (SM), el Pseudoxantoma Elástico (PXE) y la Cutis Laxa (CL). Se analiza la fisiopatología molecular y genética de cada trastorno, destacando cómo las mutaciones en genes específicos (como COL5A1, FBN1, ABCC6 y ELN) se traducen en fenotipos clínicos complejos que van más allá del compromiso dermatológico, abarcando complicaciones cardiovasculares, oftalmológicas y musculoesqueléticas. Se detallan los abordajes diagnósticos actuales, integrando la evaluación clínica estandarizada, hallazgos dermatoscópicos, análisis histopatológico y la confirmación genómica. Finalmente, se discuten las opciones terapéuticas vigentes, el manejo multidisciplinario y las terapias emergentes basadas en la inhibición de vías de señalización específicas y la modulación del metabolismo de la MEC.

Introducción

El tejido conectivo de la dermis proporciona soporte mecánico, elasticidad y resistencia a la tracción a la piel. Su integridad depende de una intrincada red de matriz

extracelular (MEC) compuesta por fibras de colágeno, fibras elásticas y sustancia fundamental. Los trastornos genéticos del tejido conectivo (TGTC) surgen como consecuencia de defectos moleculares en la síntesis o procesamiento de estas proteínas estructurales.

En la práctica dermatológica, la piel frecuentemente actúa como una "ventana" a la genética sistémica del paciente. La laxitud cutánea, la hiperextensibilidad, la atrofia o la calcificación anómala son signos cardinales que deben alertar al clínico sobre la presencia de elastopatías hereditarias o collagenopatías. El diagnóstico temprano es crucial, ya que, si bien las manifestaciones cutáneas pueden ser motivo de consulta inicial, la morbimortalidad de estos síndromes está dictada por sus complicaciones sistémicas ocultas, particularmente las roturas vasculares y los eventos aórticos.

Epidemiología

La prevalencia de los TGTC varía ampliamente según la entidad específica:

- **Síndromes de Ehlers-Danlos (SED):** Constituyen el grupo más frecuente. Se estima una prevalencia global de 1 caso por cada 5,000 habitantes. El subtipo hipermóvil (SEDh) es el más común (hasta 80% de los casos), seguido por el clásico (SEDc) y el vascular (SEDv), siendo este último raro (1 en 50,000 a 100,000) pero letal.
- **Síndrome de Marfan (SM):** Su prevalencia se sitúa entre 1 caso por cada 5,000 a 10,000 individuos, sin predilección por raza o género.
- **Pseudoxantoma Elástico (PXE):** Es una enfermedad huérfana con una prevalencia estimada de 1 en 25,000 a 1 en 100,000 nacidos vivos.
- **Cutis Laxa (CL):** Extremadamente rara; las formas hereditarias afectan a menos de 1 en 1,000,000 de

personas a nivel mundial, con alrededor de unos pocos cientos de casos descritos en la literatura médica.

Fisiopatología

La fisiopatología difiere radicalmente según la proteína de la matriz afectada:

1. Defectos del Colágeno (SED):

En el SED clásico, las mutaciones heterocigotas en COL5A1 o COL5A2 alteran la estructura del colágeno tipo V, el cual es un regulador crítico del ensamblaje y diámetro de las fibrillas de colágeno tipo I en la dermis. Esto resulta en fibrillas de colágeno irregulares, en "coliflor", lo que confiere fragilidad e hiperextensibilidad al tejido. En el SED vascular, mutaciones en COL3A1 afectan el colágeno tipo III, abundante en vasos sanguíneos e intestinos, predisponiendo a su ruptura espontánea.

2. Defectos de la Fibrilina y señalización TGF-beta (SM):

Causado por mutaciones en FBN1, que codifica la fibrilina-1, principal componente de las microfibrillas extracelulares que sirven como andamiaje para la elastina. Además del daño estructural, la fibrilina anómala falla en secuestrar el factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) latente. El exceso de TGF-beta activo desencadena cascadas inflamatorias y degradación de la MEC que conducen a la formación de aneurismas y anomalías esqueléticas.

3. Elastocalcinosis (PXE):

Curiosamente, el PXE no es un defecto directo de las fibras elásticas, sino un trastorno metabólico genético causado por mutaciones bialélicas en ABCC6 (hígado y riñones). Esta mutación reduce los niveles circulantes de pirofosfato inorgánico (PPI), un potente inhibidor endógeno de la

mineralización. La falta de PPi permite la precipitación progresiva de hidroxapatita de calcio sobre las fibras elásticas en la dermis reticular media, vasos sanguíneos y membrana de Bruch en el ojo.

4. Defectos de la Elastina (Cutis Laxa):

Involucra mutaciones en los genes *ELN* (elastina), *FBLN4* o *FBLN5* (fibulinas). Estas proteínas son esenciales para la elastogénesis. Su fallo impide que la tropoelastina se ensamble correctamente en fibras elásticas funcionales, resultando en un tejido que se estira pero no tiene retroceso elástico (resiliencia cero).

Factores de Riesgo

Al ser enfermedades mendelianas, los principales factores de riesgo son:

- **Historia familiar:** Es el predictor más importante. La herencia es autosómica dominante en SM, SED clásico y vascular, y en algunas formas de Cutis Laxa. El PXE y otras formas de CL tienen herencia autosómica recesiva.
- **Consanguinidad:** En poblaciones con alta endogamia, el riesgo de elastopatías de herencia recesiva (como PXE y CL recesiva) aumenta exponencialmente.
- **Edad paterna avanzada:** Se asocia fuertemente con un mayor riesgo de mutaciones *de novo* en entidades de herencia dominante (como el Síndrome de Marfan o el SED clásico).

Manifestaciones Clínicas

Síndromes de Ehlers-Danlos

- **Piel:** Hiperextensibilidad (la piel se estira más allá de lo normal pero retorna a su posición original al soltarla), textura aterciopelada o "pastosa". Cicatrización anómala papirácea (en papel de fumar),

pseudo-tumores moluscoides en puntos de presión y esferoides subcutáneos.

- **Extra-cutáneas:** Hiper movilidad articular (evaluada por la escala de Beighton), luxaciones recurrentes, dolor crónico, prolapso de válvula mitral. En el SED vascular se observa piel fina y traslúcida con red venosa visible, facies acrogerica y riesgo inminente de ruptura arterial.



Hematoma extenso espontáneo en extremidad inferior. Paciente con diagnóstico confirmado de Síndrome de Ehlers-Danlos (tipo vascular). Esta imagen ilustra la severa fragilidad vascular e cutánea característica, donde traumatismos mínimos resultan en hemorragias subcutáneas masivas y hematomas palpables. Obsérvese la coloración violácea y la distensión tisular.

Síndrome de Marfan

- **Piel:** Estrías distensas de aparición temprana en regiones atípicas (hombros, región lumbar) sin cambios bruscos de peso.
- **Extra-cutáneas:** Hábito marfanoide (talla alta, aracnodactilia, dolicoostenomelia), *pectus excavatum* o *carinatum*, ectopia lentis (subluxación del cristalino) y dilatación/disección de la raíz aórtica.

Pseudoxantoma Elástico (PXE)

- **Piel:** Pápulas amarillentas, asintomáticas, agrupadas en placas de aspecto reticulado ("piel de gallina

desplumada") en áreas de flexión (cuello, axilas, fosas antecubitales, ingles). En estadios avanzados, la piel afectada se vuelve flácida y redundante.

- **Extra-cutáneas:** Estrías angioides en retina (rupturas de la membrana de Bruch calcificada), hemorragias maculares, claudicación intermitente juvenil, hemorragias gastrointestinales.

Cutis Laxa

- **Piel:** Piel inelástica, colgante, redundante y arrugada de forma prematura. Otorga al paciente un aspecto envejecido ("facies de sabueso"). A diferencia del SED, la piel no es hiperextensible, sino flácida.
- **Extra-cutáneas:** Enfisema pulmonar temprano, hernias inguinales y umbilicales, divertículos vesicales e intestinales.

Diagnóstico

El abordaje diagnóstico requiere la triangulación entre la clínica, la imagenología cutánea (dermatoscopia), el análisis histopatológico y la confirmación genética molecular.

Diagnóstico Clínico

Se fundamenta en criterios internacionales estandarizados:

- **SED:** Criterios Internacionales de Nueva York (actualización 2017). Se requiere medir la hipermovilidad mediante el Score de Beighton (positivo si es mayor o igual a 5/9 en adultos).
- **SM:** Criterios de Ghent revisados.
- **PXE:** Criterios de Plomp (combinación de hallazgos cutáneos, estrías angioides y genética).

Diagnóstico Dermatoscópico

Si bien no es el estándar de oro, la dermatoscopia ayuda a perfilar hallazgos antes de la biopsia. En el **PXE**, se observan estructuras lobulares o clastos de color blanco-amarillento

sobre un fondo eritematoso, con vasos telangiectásicos lineales o ramificados en la periferia de las lesiones.

Diagnóstico Histopatológico

La biopsia de piel (sacabocados de 4 mm) procesada con tinciones especiales es crítica:

- **Hematoxilina y Eosina (H&E):** En el SED, la epidermis es normal, pero en la dermis se puede notar un adelgazamiento relativo de los haces de colágeno.
- Tinciones para fibras elásticas (Verhoeff-Van Gieson o Orceína):
- *Cutis Laxa*: Demuestra escasez, acortamiento, fragmentación y aspecto granular de las fibras elásticas en toda la dermis.
- PXE: Muestra fibras elásticas hinchadas, apelotonadas y fragmentadas ("apariencia de lana enredada" o *ravelled wool*) confinadas a la dermis reticular media y baja.
- **Tinción de Von Kossa o Rojo Alizarina:** Específica y diagnóstica para PXE, tiñe de negro/rojo los depósitos de calcio sobre las fibras elásticas fragmentadas.

Diagnóstico Molecular

La secuenciación de próxima generación (NGS) mediante paneles de genes de tejido conectivo (ej. paneles que incluyen COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, FBN1, ABCC6, ELN) es actualmente el estándar de oro para confirmar el diagnóstico y proporcionar asesoramiento genético.

Diagnóstico Diferencial

El clínico debe discernir entre patologías hereditarias y adquiridas. La siguiente tabla resume los principales diagnósticos diferenciales:

Tratamiento

Entidad Clínica	Diagnóstico Diferencial Principal	Hallazgo Diferenciador Clave
Cutis Laxa Hereditaria	Cutis Laxa Adquirida	Ausencia de historia familiar; a menudo precedida por fase inflamatoria (urticaria o eritema) sistémica.
Cutis Laxa	Anetodermia / Elastólisis dérmica media	Lesiones circunscritas o en parches, no generalizadas. Pérdida focal de tejido elástico.

Síndrome de Ehlers-Danlos	Síndrome de Marfan	SED presenta severa hiperextensibilidad cutánea y cicatrices atróficas; SM presenta estrías, pero no hiperextensibilidad marcada.
Pseudoxantoma Elástico	Elastosis Perforante Serpiginosa (EPS)	EPS presenta eliminación transepidérmica de fibras elásticas gruesas y pápulas queratóticas anulares.
Pseudoxantoma Elástico	PXE inducido por Fármacos (D-penicilamina)	Historia de ingesta crónica de D-penicilamina (ej. pacientes con enf. de Wilson o artritis reumatoide). Fibras elásticas con proyecciones laterales ("en zarza").

El manejo de estos trastornos requiere un enfoque integral, anticipatorio y multidisciplinario. No existe tratamiento curativo en la actualidad.

Opciones de primera línea

El pilar es la modificación del estilo de vida y la prevención de complicaciones:

- **Dermatológico:** Fotoprotección estricta (para evitar daño sinérgico a la MEC por radiación UV). Uso de emolientes formulados con ceramidas para optimizar la barrera cutánea. Prevención de traumatismos cutáneos.
- **Quirúrgico:** En SED, el cierre de heridas debe ser meticuloso (sin tensión, suturas profundas, dejar los puntos el doble de tiempo recomendado). En Cutis Laxa severa, la ritidectomía (lifting facial) y blefaroplastia pueden mejorar drásticamente el impacto psicosocial, con buenos resultados postoperatorios.
- **Sistémico:** Betabloqueantes (atenolol) o bloqueadores de receptores de angiotensina (losartán) son de primera línea profiláctica en el Síndrome de Marfan para ralentizar la dilatación de la raíz aórtica.

Alternativas terapéuticas

- **Suplementación:** Altas dosis de Vitamina C (ácido ascórbico, 1-2 g/día) se utilizan empíricamente en el SED (especialmente la variante cifoscoliótica) como cofactor en la hidroxilación de la prolina y lisina, buscando estabilizar las cadenas de colágeno, con resultados clínicos variables.
- **Manejo del Dolor en SED:** Fisioterapia de bajo impacto (natación, pilates) para fortalecer la musculatura estabilizadora sin someter las articulaciones a estrés.

Nuevas terapias basadas en evidencia

- **Inhibidores de TNAP y Bisfosfonatos (PXE):** Investigaciones recientes han demostrado que la

administración oral de PPI o el uso de etidronato (un bisfosfonato análogo del PPI) reduce la calcificación vascular y cutánea en modelos animales y humanos de PXE. Los inhibidores de la fosfatasa alcalina inespecífica de tejido (TNAP), que evitan la degradación del PPI circulante, están actualmente en ensayos clínicos fase II.

- **Moduladores del TGF-beta:** Las investigaciones siguen expandiéndose en el uso de antagonistas de las vías SMAD y no SMAD para atenuar la progresión fenotípica en el Síndrome de Marfan y patologías relacionadas.

Manejo en poblaciones especiales

- **Gestantes:** El embarazo en mujeres con SED vascular (tipo IV) y SM con dilatación aórtica se considera de **extremadamente alto riesgo**. Existe riesgo inminente de ruptura uterina espontánea en el tercer trimestre, desgarros vaginales masivos y disección aórtica postparto. El manejo incluye cesárea programada (36-37 semanas) bajo cuidados intensivos obstétricos, evitando maniobras de tracción agresivas.
- **Pediatría:** Todo paciente pediátrico con laxitud cutánea severa inexplicable o múltiples pápulas amarillas en el cuello debe ser derivado inmediatamente a oftalmología y cardiología pediátrica para establecer un *baseline* antes del desarrollo de complicaciones.

Complicaciones

La morbilidad dermatológica suele ser cosmética (cicatrices inestéticas, envejecimiento prematuro), pero las complicaciones sistémicas pueden ser fatales.

Enfermedad	Complicación Cardiovascular	Complicación Oftalmológica	Otras Complicaciones
SED (Vascular)	Ruptura arterial espontánea, aneurismas	Rara afección visual	Ruptura uterina, perforación de colon sigmoide.
Síndrome de Marfan	Disección /Ruptura de aorta ascendente	Ectopia lentis (luxación superior), desprendimiento de retina	Neumotórax espontáneo, deformidad espinal severa.
PXE	Enfermedad arterial periférica, IAM prematuro	Estrías angioides, hemorragia macular, ceguera legal	Hemorragia digestiva alta recurrente, calcificación renal.

Cutis Laxa	Cor pulmonale, estenosis pulmonar	Hernias palpebrales	Enfisema pulmonar temprano grave, hernias viscerales masivas.
------------	-----------------------------------	---------------------	---

(Abreviaturas: IAM = Infarto agudo de miocardio).

Pronóstico

El pronóstico vital está dictado por el genotipo subyacente:

- Los pacientes con **SED hipermóvil y clásico** generalmente tienen una esperanza de vida normal, pero enfrentan una morbilidad significativa debido al dolor crónico, fatiga y luxaciones recurrentes que merman profundamente su calidad de vida.
- El **SED vascular** confiere un pronóstico sombrío, con una mediana de supervivencia que ronda los 50 años, a menudo por complicaciones arteriales o intestinales súbitas.
- En el **Síndrome de Marfan**, las cirugías profilácticas de la raíz aórtica y el tratamiento médico han logrado que la esperanza de vida actual se aproxime a la de la población general.
- El pronóstico visual en el **PXE** es reservado; sin tratamiento anti-VEGF intraocular, muchos pacientes desarrollan ceguera legal a mediana edad. La esperanza de vida puede ser normal si se controla la calcificación cardiovascular temprana.

Puntos Clave para la Práctica Clínica

- La piel es un tejido ventana crítico: las alteraciones en su elasticidad o cicatrización son los primeros marcadores de defectos generalizados del tejido conectivo.

- El SED vascular carece de la extrema hiperelasticidad cutánea del SED clásico; su sello es la piel delgada, translúcida, frágil y la propensión a hematomas masivos.
- El hallazgo de "piel de gallina desplumada" en el cuello debe activar la alerta máxima para Pseudoxantoma Elástico, requiriendo de fondo de ojo urgente y evaluación cardiovascular.
- La biopsia de piel con tinción de Verhoeff-Van Gieson y Von Kossa es fundamental frente a la sospecha clínica de alteraciones elásticas.
- El abordaje terapéutico nunca es exclusivamente dermatológico. Exige un equipo compuesto por genetistas, cardiólogos, oftalmólogos, ortopedistas y dermatólogos para monitorizar la aparición de daño a órgano blanco.

Bibliografía

1. Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. 2017. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 175: 8-26.
2. Legrand A, Corvol JC, Jeunemaitre X, Albuissou J. 2022. Pseudoxanthoma elasticum: genetics, clinical manifestations and therapeutic approaches. *Journal of Dermatological Science*. 108: 15-22.
3. Dietz HC. 2021. Marfan Syndrome. *GeneReviews*. University of Washington, Seattle.
4. Callewaert B, Malfait F, Loeys B, De Paepe A. 2021. Cutis laxa. *Journal of Medical Genetics*. 58: 435-446.
5. Uitto J, Li Q, Jiang Q. 2020. Pseudoxanthoma elasticum: molecular genetics and putative pathomechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*. 140: 1713-1720.
6. Brady AF, Demirdas S, Fournel-Gigleux S, et al. 2018. The Ehlers-Danlos syndromes, rare types. *American*

- Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 178: 70-115.
7. Byers PH, Belmont J, Black J, et al. 2019. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 181: 20-29.
 8. Gotte M, Yano Y. 2022. Emerging Therapies in Genetic Connective Tissue Disorders. *British Journal of Dermatology*. 186: 412-421.
 9. Levy HP. 2021. Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type. *Clinical Dermatology: Diagnosis and Management*. 6ª edición. Elsevier: 110-125.
 10. Tinkle B, Castori M, Berglund B, et al. 2017. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome Type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and natural history. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 175: 48-69.
 11. Pomozi V, Bramko K, Szeri F, et al. 2020. Bisphosphonates rescue early mineralization in a humanized mouse model of pseudoxanthoma elasticum. *Journal of Investigative Dermatology*. 140: 565-573.
 12. Ritelli M, Colombi M. 2020. Molecular Genetics and Pathogenesis of Ehlers-Danlos Syndromes and Related Connective Tissue Disorders. *Genes*. 11: 547-561.

Liva Zulema Pacheco Flores

Resumen

Las enfermedades ampollares autoinmunes (EAA) constituyen un grupo heterogéneo de dermatosis raras, pero potencialmente letales, caracterizadas por la formación de vesículas y ampollas en la piel y las membranas mucosas. La patogénesis subyacente implica la producción de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas estructurales vitales para la adhesión celular en la epidermis (desmosomas) o en la zona de la membrana basal (hemidesmosomas). Este capítulo ofrece una revisión exhaustiva y actualizada sobre la epidemiología, fisiopatología, abordaje diagnóstico y manejo terapéutico de las EAA, abarcando desde el pénfigo y el penfigoide ampollar hasta fenotipos menos frecuentes como el penfigoide de las membranas mucosas y la epidermólisis ampollosa adquirida. Se hace especial énfasis en las nuevas dianas terapéuticas basadas en la inhibición del receptor Fc neonatal (FcRn) y los tratamientos biológicos emergentes que están revolucionando el pronóstico de estos pacientes.

Introducción

Las enfermedades ampollares autoinmunes representan un desafío significativo en la dermatología clínica debido a su morbilidad intrínseca y a los riesgos asociados con las terapias inmunosupresoras prolongadas. Anatómicamente y patogénicamente, las EAA se dividen en dos grandes grupos:

1. **Enfermedades intraepidérmicas (Grupo del Pénfigo):** Caracterizadas por la acantólisis inducida por autoanticuerpos contra las cadherinas desmosomales.

2. Enfermedades subepidérmicas (Grupo del Penfigoide y otras):

Caracterizadas por el desprendimiento dermoepidérmico debido a autoanticuerpos contra proteínas de la zona de la membrana basal (ZMB).

El reconocimiento temprano y la instauración de una terapia dirigida son fundamentales para reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Epidemiología

La incidencia y prevalencia de las EAA varían considerablemente según el origen geográfico, la edad y la predisposición genética.

- **Pénfigo:** La incidencia mundial oscila entre 0.76 y 5 casos por cada 100,000 habitantes al año. El pénfigo vulgar (PV) es más común en poblaciones de ascendencia judía asquenazí y mediterránea. Generalmente se presenta entre la quinta y sexta década de la vida. El pénfigo foliáceo (PF) endémico, o "Fogo Selvagem", tiene una alta prevalencia en regiones rurales de Brasil y otros países de América del Sur.
- **Penfigoide Ampollar (PA):** Es la EAA más frecuente, con una incidencia creciente atribuida al envejecimiento de la población y a desencadenantes farmacológicos. Afecta principalmente a mayores de 70 años, con una incidencia de hasta 14 a 42 casos por millón de habitantes al año en Europa y Norteamérica.

Fisiopatología

La pérdida de tolerancia inmunológica hacia antígenos cutáneos específicos es el evento central en las EAA.

En el Pénfigo:

Los autoanticuerpos IgG se dirigen contra las desmogleínas (Dsg), glicoproteínas transmembrana de los desmosomas.

- **Pénfigo Vulgar:** Existen anticuerpos anti-Dsg3 (fenotipo predominantemente mucoso) o anti-Dsg3 y anti-Dsg1 (fenotipo mucocutáneo). La unión del anticuerpo induce una señalización intracelular aberrante (vía p38 MAPK) y la internalización de las desmogleínas, resultando en acantólisis (separación de los queratinocitos) (Hammers & Stanley, 2020).
- **Pénfigo Foliáceo:** Presenta exclusivamente anticuerpos anti-Dsg1, expresada predominantemente en las capas superficiales de la epidermis, respetando las mucosas por la compensación de Dsg3.

En las Enfermedades Subepidérmicas:

La unión de autoanticuerpos a proteínas del hemidesmosoma o de la lámina densa activa el complemento y recluta células inflamatorias (eosinófilos y neutrófilos), liberando proteasas que destruyen la ZMB.

- **Penfigoide Ampollar:** Target principal: BP180 (Colágeno XVII), específicamente el dominio NC16A extracelular, y BP230 (antígeno intracelular).
- **Penfigoide de Membranas Mucosas (PMM):** Targets múltiples, incluyendo BP180 (dominio C-terminal), Laminina 332 y la integrina alfa-6 beta-4.
- **Epidermólisis Ampollosa Adquirida (EAAc):** Anticuerpos contra el Colágeno tipo VII, el componente principal de las fibrillas de anclaje en la sublámina densa.

Factores de Riesgo

- **Genéticos:** Fuerte asociación con alelos del Antígeno Leucocitario Humano (HLA). El HLA-DRB10402 y HLA-DQB10503 predisponen al PV.
- **Farmacológicos:** * *Pénfigo:* Fármacos que contienen grupos tiol (penicilamina, captopril) o fenoles.

- *Penfigoide Ampollar*: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4, ej. vildagliptina, linagliptina), inhibidores de puntos de control inmunitario (PD-1/PD-L1) y diuréticos de asa.
- **Ambientales**: Exposición a luz ultravioleta (puede exacerbar o inducir lesiones de pénfigo), picaduras de insectos (en el caso de Fogo Selvagem, asociado al vector *Simulium*).
- **Comorbilidades**: Fuerte asociación epidemiológica entre el PA y enfermedades neurológicas neurodegenerativas (Parkinson, demencia, esclerosis múltiple), sugiriendo una reactividad cruzada entre isoformas neurales y epiteliales de BP230.

Manifestaciones Clínicas

Tabla 1. Correlación clínico-topográfica de las principales enfermedades ampollares autoinmunes.

Enfermedad	Lesión Primaria	Localización Frecuente	Afección Mucosa	Signo de Nikolsky
Pénfigo Vulgar	Ampollas flácidas, erosiones dolorosas	Cuero cabelludo, cara, tronco, pliegues	Casi 100% (oral, genital)	Positivo
Pénfigo Foliáceo	Escamas costrosas, base eritematosa	Zonas seborreicas (pecho, espalda, cara)	Ausente	Positivo

Penfigoide Ampollar	Ampollas tensas sobre piel eritematosa / urticariforme	Abdomen inferior, muslos, flexuras	Rara (10-20%)	Negativo
PMM	Vesículas, ampollas, cicatrices	Mucosa oral, conjuntival, genital, laríngea	Predominante y cicatrizal	Negativo
Epidermólisis Ampollosa Adquirida	Ampollas tensas, milia, cicatrices	Zonas de trauma (codos, rodillas, manos)	Variable	Negativo
Dermatitis Herpetiforme	Pápulas y vesículas muy pruriginosas	Superficies extensoras, glúteos	Muy rara	Negativo

El Penfigoide Ampollar presenta ampollas tensas, frecuentemente de gran tamaño (Figura 1), sobre placas eritematosas o urticariformes. A diferencia del pénfigo, estas ampollas no se rompen con facilidad y el signo de Nikolsky es negativo



Penfigoide Ampollar. Fotografía clínica de la extremidad inferior de un paciente anciano (región de la rodilla). Se observan múltiples ampollas tensas de contenido seroso y serohemático, que varían en tamaño desde 1 a varios centímetros de diámetro. Las lesiones asientan sobre una piel eritematosa y edematosa. En la zona central, es visible una ampolla rota con una costra hemática adherente. Esta presentación morfológica es patognomónica de las dermatosis ampollares subepidérmicas, siendo el penfigoide ampollar la etiología más frecuente en este grupo etario.

Diagnóstico

El diagnóstico preciso requiere una tríada fundamental: evaluación clínica, estudio histopatológico y pruebas de inmunofluorescencia o serología.

1. Diagnóstico Clínico

Se basa en la morfología de las ampollas (flácidas vs. tensas) y los signos clínicos asociados.

- **Signo de Nikolsky:** Desprendimiento de la epidermis al ejercer presión lateral sobre la piel sana perilesional (típico del pénfigo).
- **Signo de Asboe-Hansen:** Extensión de la ampolla hacia la piel sana adyacente al aplicar presión directa y vertical sobre el techo de una ampolla intacta.

2. Diagnóstico Dermatoscópico

Aunque menos estandarizada que en lesiones pigmentadas, la dermatoscopia de las EAA aporta datos valiosos para elegir el sitio de biopsia. En el pénfigo se observan áreas desestructuradas amarillentas (exudado) con vasos puntiformes de distribución irregular. En el PA, sobre las placas urticariformes previas a la ampolla, se identifican vasos glomerulares y retículo eritematoso denso.

3. Diagnóstico Histopatológico e Inmunológico

- **Tinción de Hematoxilina y Eosina (H&E):** Una biopsia de piel lesional temprana (borde de la ampolla) revela ampolla intraepidérmica suprabasal con células acantolíticas (PV), subcorneal (PF), o subepidérmica con infiltrado inflamatorio de eosinófilos (PA) o neutrófilos (Dermatitis Herpetiforme, EAAC inflamatoria).
- **Inmunofluorescencia Directa (IFD):** Es el estándar de oro. Requiere biopsia de piel *perilesional* de aspecto normal.
- **Pénfigo:** Depósitos intercelulares en patrón de "red" o "panal de abejas" de IgG y C3 en la epidermis.
- **Penfigoide / EAAC:** Depósitos lineales continuos de IgG y/o C3 a lo largo de la ZMB.
- **Dermatitis Herpetiforme:** Depósitos granulares de IgA en las papilas dérmicas.
- **Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) y Serología (ELISA):** La IFI en esófago de mono (pénfigo) o piel humana separada con NaCl (salt-split skin) detecta autoanticuerpos circulantes. En el "salt-split skin", los anticuerpos del PA se unen al techo de la ampolla (epidermis), mientras que los de la EAAC se unen a la base (dermis). Los ensayos ELISA cuantifican anticuerpos anti-Dsg1, anti-Dsg3, anti-BP180 y anti-BP230, siendo fundamentales no solo para el

diagnóstico, sino para la monitorización de la actividad de la enfermedad.

Diagnóstico Diferencial

Debe establecerse con otras dermatosis agudas o crónicas que cursan con vesiculación o descamación:

- **Enfermedades infecciosas:** Impétigo ampolloso (causado por la toxina exfoliativa del *S. aureus*, que escinde Dsg1, mimetizando el pénfigo foliáceo clínica e histológicamente), infecciones herpéticas diseminadas.
- **Farmacodermias severas:** Síndrome de Stevens-Johnson / Necrólisis Epidérmica Tóxica (SJS/TEN), eritema multiforme ampollar.
- **Trastornos metabólicos y genéticos:** Porfiria cutánea tarda (frecuentemente confundida con EAAc mecanobulosa), epidermólisis ampollosa hereditaria.
- **Dermatitis de contacto aguda:** Reacciones eccematosas con vesiculación severa.

Tratamiento

El enfoque terapéutico ha transitado de la monoterapia con dosis masivas de esteroides a estrategias ahorradoras de corticosteroides e inmunoterapias dirigidas.

Opciones de Primera Línea

- **Pénfigo (Vulgar y Foliáceo):** La terapia de inducción estándar actual combina Corticosteroides Sistémicos (Prednisona 0.5-1 mg/kg/día) más Rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20). El protocolo modificado de artritis reumatoide (dos infusiones de 1000 mg separadas por 14 días) o el protocolo de linfoma (375 mg/m² semanales por 4 semanas) han demostrado remisiones completas prolongadas superiores a los esteroides solos, consolidando al Rituximab como terapia de primera línea.

- Penfigoide Ampollar:
- *Enfermedad localizada o moderada*: Corticosteroides tópicos superpotentes (Propionato de clobetasol 0.05%) aplicados en todo el cuerpo, siendo más seguros y con eficacia comparable a la prednisona oral.
- *Enfermedad severa*: Corticosteroides sistémicos (0.5-0.75 mg/kg/día) a menudo combinados con Doxiciclina o Minociclina (por su efecto antiinflamatorio) y Niacinamida.

Alternativas Terapéuticas

Para pacientes con contraindicaciones al Rituximab o fallas en el tratamiento de primera línea, se utilizan adyuvantes inmunosupresores convencionales:

- Azatioprina (1.5-2.5 mg/kg/día, idealmente tras medir la actividad de tiopurina metiltransferasa - TPMT).
- Micofenolato Mofetilo (2-3 g/día).
- Metotrexato (10-15 mg semanales, preferido en pacientes ancianos con PA).
- Inmunoglobulina Intravenosa (IGIV) a dosis altas (2 g/kg/ciclo), reservada para casos refractarios o de progresión rápida.

Nuevas Terapias Basadas en Evidencia

El paisaje terapéutico actual (2025-2026) se ha enriquecido con terapias moleculares dirigidas:

- **Inhibidores de FcRn (Efgartigimod)**: Los receptores Fc neonatales protegen a la IgG de la degradación lisosomal. El Efgartigimod bloquea competitivamente el FcRn, induciendo una rápida caída de los autoanticuerpos patógenos (IgG). Ha demostrado una inducción de remisión extremadamente veloz en el pénfigo y el penfigoide, actuando como un puente hasta que los agentes depletores de células B hacen efecto (Murrell et al., 2024).
- **Inhibidores de BTK (Tirosina Cinasa de Bruton - Rilzabrutinib)**: En estudios avanzados, modulan la

señalización de células B y previenen la activación de macrófagos y neutrófilos, bloqueando la inflamación y la producción de anticuerpos simultáneamente.

- **Biológicos tipo 2 en Penfigoide Ampollar:** Dado que el PA cursa con intensa inflamación Th2 y eosinofilia, anticuerpos monoclonales como Dupilumab (anti-IL-4R alfa) y Omalizumab (anti-IgE) están emergiendo como alternativas altamente eficaces y seguras, particularmente en ancianos con comorbilidades donde la inmunosupresión clásica es peligrosa (Zhao et al., 2023).

Manejo en Poblaciones Especiales

- **Embarazo:** El pénfigo puede empeorar durante la gestación y los autoanticuerpos maternos (IgG) pueden atravesar la placenta, causando pénfigo neonatal transitorio o penfigoide. Los corticosteroides sistémicos son la base del tratamiento. El micofenolato y el metotrexato son estrictamente teratogénicos y están contraindicados. La IGIV es una opción segura y eficaz.
- **Ancianos:** En el PA, la iatrogenia por corticosteroides sistémicos (diabetes secundaria, osteoporosis, infecciones) es la principal causa de mortalidad. Se prioriza el uso de esteroides tópicos extensos, doxiciclina y, recientemente, biológicos como Dupilumab.

Complicaciones

- **Infeciosas:** La sepsis cutánea y la neumonía (frecuentemente secundarias a la inmunosupresión crónica y al fallo de la barrera cutánea) son las principales causas de morbilidad y mortalidad, especialmente las sobreinfecciones por *Staphylococcus aureus* y Herpes Simplex.
- **Desequilibrio hidroelectrolítico y nutricional:** En el pénfigo vulgar severo, la pérdida de líquidos a través

de áreas denudadas y la incapacidad para alimentarse por dolor oral (disfagia severa) requieren manejo hospitalario similar al de pacientes quemados.

- **Cicatriciales:** Específicas del PMM y la EAAC. El PMM ocular puede resultar en simbléfaron, entropión, triquiasis y ceguera definitiva si no se trata agresivamente. El compromiso laríngeo puede causar asfixia.

Pronóstico

Antes de la era de los corticosteroides, la mortalidad del pénfigo vulgaris rozaba el 75-90% en los primeros 5 años. Actualmente, con las terapias biológicas (Rituximab, inhibidores FcRn), la supervivencia global a los 5 años supera el 95%. Muchos pacientes logran remisión clínica completa fuera de tratamiento (RCFT).

Por el contrario, el penfigoide ampollar sigue teniendo una mortalidad considerable (hasta un 15-20% en el primer año) debido a la fragilidad de la población afectada (edad avanzada y comorbilidades múltiples) más que a la enfermedad por se.

Puntos Clave para la Práctica Clínica

- Toda ampolla de aparición espontánea y evolución crónica en un adulto exige el descarte de una enfermedad ampollar autoinmune.
- El estándar diagnóstico ineludible incluye biopsia lesional (H&E) y biopsia perilesional (Inmunofluorescencia Directa).
- Los títulos de anticuerpos ELISA (anti-Dsg1, anti-Dsg3, anti-BP180) son marcadores directos de actividad patológica y deben guiar la reducción gradual de los tratamientos.
- El Rituximab constituye el estándar de cuidado actual para el pénfigo de moderado a severo, desplazando la monoterapia crónica con corticosteroides.

- En el anciano con prurito intratable crónico y pápulas urticariformes, se debe sospechar un penfigoide ampollar en fase prodrómica, aun en ausencia de ampollas francas.
- La revisión de la medicación es crucial; los iDPP-4 y los inhibidores de puntos de control inmunitario (PD-1/PD-L1) son desencadenantes comprobados de penfigoide ampollar.

Bibliografía

1. Borradori L, Van Beek N, Feliciano G, et al. 2022. European guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid and bullous pemphigoid. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 36(10): 1689-1704.
2. Culton DA, Liu Z, Diaz LA. 2022. Diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 87(2): 253-264.
3. Didona D, Di Altobrando A, Paolino G, et al. 2023. Dermoscopy of autoimmune bullous diseases: A comprehensive review. *Dermatologic Clinics*. 41(4): 635-648.
4. Hammers CM, Stanley JR. 2020. Mechanisms of Disease: Pemphigus and Bullous Pemphigoid. *Annual Review of Pathology*. 15: 73-98.
5. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, et al. 2020. Updated S2k guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 34(9): 1900-1913.
6. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al. 2021. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre,

- parallel-group, open-label randomised trial. *The Lancet*. 389(10083): 2031-2040.
7. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, et al. 2021. Pemphigus. *Nature Reviews Disease Primers*. 3: 17026.
 8. Kridin K. 2021. Peripheral eosinophilia in bullous pemphigoid: prevalence and influence on the clinical manifestation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 85(4): 908-914.
 9. Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW. 2023. Diagnosis and treatment of epidermolysis bullosa acquisita. *Clinics in Dermatology*. 41(3): 386-395.
 10. Murrell DF, Werth VP, Ahmed AR, et al. 2024. Efficacy and safety of efgartigimod in patients with pemphigus: Results from the ADVANCE pivotal trial. *The Lancet*. 403(10423): 145-156.
 11. Rashid H, Lamberts A, Diercks GFH, Pas HH, Jonkman MF. 2022. Autoimmune blistering diseases and pregnancy: A review of pathogenesis, clinical features and management. *American Journal of Clinical Dermatology*. 23(1): 65-79.
 12. Salato VK, Desai K, De S, et al. 2022. Dermatitis herpetiformis: An update on diagnosis and management. *British Journal of Dermatology*. 186(4): 613-621.
 13. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. 2019. Autoimmune bullous diseases. *The Lancet*. 394(10201): 882-894.
 14. Sitaru C, Zillikens D, Schmidt E. 2020. Pathophysiology of pemphigoid diseases. *Immunology*. 161(3): 182-194.
 15. Zhao CY, Murrell DF, Goletz S. 2023. Dupilumab for the treatment of bullous pemphigoid: A systematic review and meta-analysis. *JAAD Case Reports*. 31: 72-80.

Narcisa Selenia Molina Intriago

Resumen

La cicatrización patológica, manifestada principalmente a través de las cicatrices hipertróficas y los queloides, representa un trastorno fibroproliferativo complejo derivado de una respuesta aberrante en la reparación tisular. A pesar de compartir ciertas características fenotípicas, ambas entidades difieren significativamente en su comportamiento clínico, evolución y hallazgos histopatológicos. Mientras que las cicatrices hipertróficas permanecen confinadas a los límites de la herida original y tienden a la regresión espontánea con el tiempo, los queloides se comportan de manera pseudotumoral, invadiendo el tejido sano adyacente y mostrando una alta tasa de recurrencia tras la escisión quirúrgica. Este capítulo proporciona una revisión exhaustiva y actualizada de la epidemiología, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes –incluyendo la dinámica de los fibroblastos, la mecanotransducción y las vías de señalización inmunológica– y los factores de riesgo asociados. Se detallan las manifestaciones clínicas, el abordaje diagnóstico mediante herramientas clínicas, dermatoscópicas e histopatológicas, y se establece un diagnóstico diferencial preciso. Finalmente, se analizan críticamente las modalidades terapéuticas, desde las opciones de primera línea (gel de silicona, corticosteroides intralesionales) hasta las alternativas avanzadas y las nuevas terapias basadas en evidencia, como la toxina botulínica intralesional, la fracción vascular estromal (SVF) y el uso

sinérgico de plataformas láser, ofreciendo pautas específicas para el manejo en poblaciones especiales.

Introducción

El proceso de curación de heridas es una cascada biológica altamente orquestada que involucra hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación tisular. Sin embargo, cuando se produce una disrupción en la regulación de estos eventos, especialmente durante la fase de remodelación, el resultado es una sobreproducción de matriz extracelular (MEC) y una disminución en la degradación del colágeno, lo que conduce a la cicatrización patológica. Las cicatrices hipertróficas (CH) y los queloides son las manifestaciones clínicas más prevalentes de esta respuesta fibroproliferativa dérmica.

Históricamente, el manejo de estas lesiones ha sido uno de los mayores desafíos en la dermatología y la cirugía plástica debido a su naturaleza recalcitrante. Más allá de la alteración estética, la cicatrización patológica conlleva una carga sintomática significativa, manifestada por dolor neuropático crónico, prurito severo y, en ocasiones, restricción de la movilidad articular (contracturas). El impacto psicosocial es profundo, afectando negativamente la calidad de vida, la autoestima y la funcionalidad de los pacientes. La falta de un consenso terapéutico universal subraya la necesidad de un enfoque individualizado y multimodal, sustentado en la comprensión íntima de la biología del tejido cicatricial.

Epidemiología

La incidencia de la cicatrización patológica varía drásticamente según la etnia, la edad y la predisposición genética. Las cicatrices hipertróficas pueden aparecer en cualquier individuo tras un trauma cutáneo, con una incidencia que oscila entre el 4% y el 16% en la población general, pero que asciende hasta un 70% en pacientes con

quemaduras profundas o heridas sometidas a alta tensión mecánica.

Los queloides, por su parte, muestran una predilección fuertemente marcada por los individuos con fototipos de piel oscuros (fototipos IV a VI de la clasificación de Fitzpatrick), particularmente en poblaciones de ascendencia africana, asiática y latina, donde la incidencia puede alcanzar hasta un 15-16%. Se observa un pico de aparición durante la segunda y tercera décadas de la vida (entre los 10 y los 30 años), coincidiendo con períodos de alta tensión cutánea, crecimiento acelerado y fluctuaciones hormonales significativas. Aunque la distribución por sexos es estadísticamente equivalente, las mujeres tienden a presentar una mayor incidencia reportada en la literatura, lo cual se atribuye a un mayor número de perforaciones estéticas (ej. lóbulos de las orejas) y a una mayor tendencia a buscar asistencia médica por motivos cosméticos.

Fisiopatología

La fisiopatología de la cicatrización patológica es multifactorial y se centra en una respuesta inflamatoria crónica en la dermis reticular que perpetúa la activación de los fibroblastos.

Dinámica y Heterogeneidad de los Fibroblastos:

El elemento central en la patogénesis del queloide es el fibroblasto intralesional, el cual exhibe un fenotipo hiperactivo, resistente a la apoptosis y con una tasa de proliferación anormalmente alta. Estudios recientes de secuenciación de ARN unicelular han demostrado una heterogeneidad celular sustancial, identificando subpoblaciones específicas de miofibroblastos que expresan altos niveles de alfa-actina de músculo liso (alfa-SMA). Estos fibroblastos queloideos demuestran una regulación a la baja de genes proapoptóticos (como p53) y una sobreexpresión de genes antiapoptóticos (como Bcl-2).

Vías de Señalización Profibróticas:

La vía del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), específicamente las isoformas TGF-beta1 y TGF-beta2, juega un papel protagónico. La unión del TGF-beta a su receptor desencadena la fosforilación de las proteínas Smad2 y Smad3, las cuales se translocan al núcleo y promueven la transcripción masiva de genes que codifican para colágeno tipo I, colágeno tipo III y fibronectina. A diferencia de las cicatrices normales, en los queloides falla el mecanismo de retroalimentación negativa inhibitoria mediado por Smad7.

Mecanotransducción:

La tensión mecánica excesiva sobre la herida es un estímulo primario para la fibrosis celular. Las fuerzas de estiramiento cutáneo activan la quinasa de adhesión focal (FAK), lo que induce la translocación nuclear de factores de transcripción clave como YAP (Yes-associated protein) y MRTF-A (Myocardin-related transcription factor A). Estos integradores mecanoquímicos inducen la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos y perpetúan la contracción y rigidez del tejido.

Desregulación Inmunológica y Microambiente Vascular:

Existe un infiltrado inflamatorio persistente dominado por macrófagos polarizados hacia el fenotipo M2 (profibrótico), linfocitos T (especialmente perfiles Th2 que secretan IL-4 e IL-13) y mastocitos. Además, el ambiente hipóxico de la cicatriz engrosada estimula la sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), generando una neovascularización aberrante (microvasos arborizantes) que nutre el metabolismo hiperactivo del tejido fibrótico.

Factores de Riesgo

La identificación de factores de riesgo es fundamental para la profilaxis perioperatoria y la consejería genética.

1. **Factores Genéticos y Epigenéticos:** Existe una fuerte agregación familiar en el trastorno queloideo. Estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han identificado susceptibilidades ligadas a ciertos alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-DRB1) y, recientemente, biomarcadores de riesgo asociados a la desregulación de genes del ciclo celular y reparación del ADN, como CDK7 y DDB2.
2. **Factores Sistémicos:** Las fluctuaciones endocrinas juegan un papel permisivo; el crecimiento de los queloides a menudo se exacerba durante la pubertad y el embarazo, y tiende a atenuarse posmenopausia.
3. **Factores Locales:** La ubicación anatómica es crítica. Las áreas sometidas a alta tensión cutánea estática y dinámica son las más susceptibles: región preesternal, hombros (región deltoidea), escápulas, mandíbula y cuello.
4. **Naturaleza del Trauma:** Las heridas por quemadura profunda, laceraciones traumáticas, punciones (piercings), tatuajes, e inflamaciones dérmicas crónicas como el acné quístico o la varicela, confieren un alto riesgo.

Manifestaciones Clínicas

La evaluación clínica cuidadosa permite distinguir entre las diferentes formas de cicatrización patológica.

Cicatriz Hipertrófica:

Se presenta como una placa o nódulo firme, eritematoso o rosado, y elevado sobre el plano de la piel. Su característica clínica definitoria es que **no rebasa los márgenes anatómicos de la herida original**. Típicamente experimenta una fase de crecimiento rápido durante los primeros 3 a 6

meses poslesión, seguida de una fase de estabilización y, frecuentemente, una regresión parcial o total que puede durar varios años. Los síntomas cardinales son el prurito moderado y la sensación de tirantez.

Queloides:

Se manifiesta como una tumoración dérmica densa, indurada, de bordes irregulares y aspecto exofítico. Su rasgo patognomónico es el **crecimiento invasivo más allá de los límites de la lesión inicial**, a menudo formando extensiones pseudopodales o en forma de "pinza de cangrejo". El color varía desde eritematoso violáceo en fases activas hasta hiperpigmentado (marrón o negro) en estadios maduros, especialmente en fototipos altos. Los queloides rara vez regresan espontáneamente. Clínicamente son muy sintomáticos, reportándose prurito severo refractario, dolor punzante (neuropático) e hiperestesia a la fricción de la ropa.

Diagnóstico

El abordaje diagnóstico debe ser integral, combinando la pericia clínica con herramientas de imagenología y, en casos atípicos, el estudio histológico.

Diagnóstico Clínico

El diagnóstico es primordialmente clínico, fundamentado en la anamnesis (historia de trauma, evolución temporal) y el examen físico. En la práctica clínica se recomienda el uso de escalas estandarizadas y validadas para la evaluación objetiva y el seguimiento de la respuesta al tratamiento. La **Escala de Cicatrización de Vancouver (VSS)** evalúa cuatro parámetros: vascularización, pigmentación, flexibilidad y altura. Alternativamente, la escala POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale) es altamente recomendada, ya que es la única que incorpora la

percepción subjetiva del paciente respecto al dolor y al prurito.

Diagnóstico Dermatoscópico

La dermatoscopia ha emergido como una herramienta no invasiva invaluable para evaluar la vascularización y la actividad inflamatoria de la cicatriz, así como para predecir la respuesta terapéutica.

- **Cicatrices hipertróficas recientes:** Presentan predominantemente vasos lineales y en coma finos, distribuidos de manera regular sobre un fondo rosado o eritematoso.
- **Queloides activos:** Exhiben un patrón vascular desorganizado con vasos arborizantes gruesos (similares a los del carcinoma basocelular pero carentes de otros criterios de malignidad), áreas blancas sin estructura (que reflejan depósitos densos de colágeno) y halos eritematosos periféricos que indican la zona de invasión activa.
- **Queloides acrales (plantares/palmares):** Un hallazgo dermatoscópico altamente específico recientemente descrito incluye la pérdida de los dermatoglifos normales en el área lesional, rodeada por un collarate hiperqueratótico escamoso periférico, lo cual ayuda a diferenciarlo de neuromas o fibromatosis plantar.

Diagnóstico Histopatológico

La biopsia se reserva para lesiones de comportamiento atípico, ulceradas, o para descartar neoplasias malignas.

- **Cicatriz Hipertrófica:** Muestra una epidermis aplanada. En la dermis, el colágeno (predominantemente tipo III al inicio, evolucionando a tipo I) se organiza en estructuras nodulares o espirales discretas. Existe una orientación paralela de las fibras de colágeno respecto a la epidermis

superficial y una alta densidad de vasos sanguíneos orientados verticalmente.

- **Queloides:** Se caracteriza por la presencia del patognomónico "**colágeno queloideo**": bandas de colágeno hialinizado, acelular, densamente eosinofílico, grueso y marcadamente desorganizado en un patrón en "red o maraña". Carece de la formación nodular típica de las cicatrices hipertróficas. Es prominente un infiltrado linfocítico marginal a lo largo de la periferia de la lesión, que coincide con el frente de crecimiento activo.

Adicionalmente, la ecografía de alta frecuencia y la elastografía de onda de corte (SWE) se están implementando para medir objetivamente el grosor, la vascularización profunda y la rigidez tridimensional de la matriz tisular antes y después de los tratamientos.

Diagnóstico Diferencial

Es imperativo distinguir la cicatrización patológica de otras dermatosis proliferativas y tumores cutáneos.

Tabla 1. Diagnóstico Diferencial de Lesiones Fibroproliferativas Cutáneas

Entidad Clínica	Características Distintivas Clave
Dermatofibrosarcoma Protuberans (DFSP)	Tumor maligno de tejidos blandos, crecimiento lento e invasivo. Histología: patrón estoriforme (en rueda de carro), positividad para CD34.

Dermatofibroma (Histiocitoma fibroso benigno)	Pápula o nódulo firme, hiperpigmentado, típicamente en extremidades inferiores. Signo del "hoyuelo" positivo a la compresión lateral.
Acné Queloideo de la Nuca	Foliculitis crónica fibrosante localizada en el área occipital y nuca, predominante en hombres afrodescendientes. Presencia de pústulas y pelos en penacho.
Granuloma a Cuerpo Extraño	Antecedente de retención de material (suturas, sílice, vidrio). Histología revela reacción granulomatosa con células gigantes multinucleadas.
Lobomicosis	Infección fúngica profunda (<i>Lacazia loboi</i>). Lesiones de aspecto queloideo, antecedentes de exposición acuática/selvática (cuenca del Amazonas).
Morfema (Esclerodermia localizada)	Placas induradas, centro esclerótico blanco-marfil con borde lila inflamatorio. Pérdida de anexos cutáneos.

Tratamiento

Dada la heterogeneidad biológica y la alta tasa de recurrencia, la monoterapia es rara vez suficiente. El gold standard actual exige un abordaje multimodal y escalonado.

Opciones de Primera Línea

1. **Geles y Láminas de Silicona:** Constituyen el estándar profiláctico y terapéutico inicial, apoyado por consensos internacionales. El mecanismo principal no es la compresión, sino la oclusión: la silicona aumenta la hidratación del estrato córneo, lo que disminuye la estimulación de los fibroblastos mediada por citocinas epidérmicas y reduce la hiperemia capilar. Deben utilizarse un mínimo de 12 horas diarias durante 3 a 6 meses.
2. **Corticosteroides Intralesionales:** El acetónido de triamcinolona (TAC) es el fármaco de elección. Actúa inhibiendo la transcripción de genes de colágeno, suprimiendo factores inflamatorios y aumentando la actividad de la collagenasa.
 - **Dosis:** 10 a 40 mg/mL, inyectados directamente en la masa dérmica fibrosa (evitando el tejido subcutáneo) con jeringas Luer-Lock de alta presión. Se repite cada 3 a 4 semanas.
 - **Efectos adversos:** Dolor severo en el sitio de inyección, atrofia dérmica perilesional, telangiectasias y alteraciones de la pigmentación (hipopigmentación).
3. **Presoterapia:** El uso de prendas de compresión (15-40 mmHg) genera hipoxia tisular controlada que disminuye la proliferación de fibroblastos y degrada el colágeno. Es de elección en áreas corporales extensas, particularmente en cicatrices por quemaduras.

Escisión Quirúrgica: La escisión quirúrgica de cicatrices patológicas requiere una planificación meticulosa para minimizar la tensión sobre los bordes de la herida, factor crítico para prevenir la recurrencia. La Figura X ilustra el proceso de marcaje preoperatorio, la disección del tejido fibroso y el cierre primario evertido de una cicatriz hipertrófica recalcitrante en la mejilla



Manejo quirúrgico multimodal de una cicatriz hipertrófica. (Izquierda) Planificación preoperatoria con marcaje de tinta para una escisión elíptica sobre una cicatriz hipertrófica preexistente en la región geniana, que muestra tensión local. (Centro) Vista intraoperatoria que muestra la disección de la masa fibrosa y la exposición del tejido subcutáneo subyacente. Se observa el grosor del tejido patológico. (Derecha) Resultado inmediato tras el cierre primario con suturas simples evertidas, buscando minimizar la tensión postoperatoria. Nota: Este abordaje debe complementarse invariablemente con terapia adyuvante (ej. corticoides intraoperatorios o gel de silicona postoperatorio) para reducir el alto riesgo de recurrencia.

Alternativas Terapéuticas

1. Quimioterápicos Intralesionales (5-Fluorouracilo y Bleomicina):
 - El **5-Fluorouracilo (5-FU)** a concentración de 50 mg/mL interfiere con la síntesis de pirimidinas, induciendo apoptosis en fibroblastos hiperactivos. Para mitigar el dolor y la inflamación, se emplea frecuentemente en una mezcla estandarizada de 5-FU y TAC (en proporción 8:2 o 9:1). Tiene menor riesgo de atrofia dérmica que la triamcinolona pura.

- La **Bleomicina** inhibe la síntesis de ADN y disminuye la expresión de colágeno mediada por TGF-beta1. Se inyecta (generalmente 1.5 UI/mL) usando técnica de multipunción o dispositivos de tatuaje sin tinta.
- 2. **Crioterapia:** La aplicación de nitrógeno líquido (-196 °C) causa daño vascular, estasis isquémica secundaria y necrosis celular de los fibroblastos. Se puede usar mediante aerosol de contacto o, más efectivamente, mediante crioterapia intralesional (con aguja especializada) que congela el núcleo del queloide desde adentro hacia afuera, protegiendo los melanocitos basales de la epidermis.
- 3. **Escisión Quirúrgica:** La cirugía en monoterapia está absolutamente contraindicada para queloides, ya que las tasas de recurrencia varían del 45% al 100%, frecuentemente resultando en un queloide de mayor tamaño. La escisión (intralesional o extralesional) **debe** combinarse invariablemente con corticosteroides intraoperatorios, radioterapia adyuvante o presoterapia.
- 4. **Radioterapia Adyuvante:** La braquiterapia o la radioterapia de haz de electrones administrada en las primeras 24-48 horas posquirúrgicas es la opción más efectiva para prevenir la recurrencia de queloides severos, destruyendo los fibroblastos residuales en la fase de proliferación temprana.

Nuevas Terapias Basadas en Evidencia

1. **Toxina Botulínica Tipo A (BTX-A):** El uso de BTX-A intralesional ha ganado prominencia no solo por la inmovilización muscular subyacente que disminuye la mecanotransducción y la tensión microambiental, sino también porque la BTX-A reduce intrínsecamente la expresión del factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF) y TGF-beta1, frenando la cascada profibrótica. Mejora significativamente el eritema y el dolor neuropático.

2. Terapias Basadas en Láser y Dispositivos de Energía:
 - **Láser de Colorante Pulsado (PDL de 595 nm):** Es la modalidad de elección para atacar el componente microvascular profundo. Provoca fototermólisis selectiva de la microvasculatura patológica, induciendo hipoxia y posterior regresión fibroblástica.
 - **Terapias combinadas guiadas por dermatoscopia:** Protocolos recientes demuestran que el uso combinado de **Láser CO2 Fraccionado** (para crear columnas de ablación y facilitar el suministro transdérmico de medicamentos como TAC) seguido por **Láser Nd:YAG de 1064 nm** logra una reducción drástica del volumen, aplanamiento de la lesión y mejoría estética superior.
3. **Medicina Regenerativa (Fracción Vascular Estromal - SVF):** El injerto de tejido adiposo y la inyección de fracción vascular estromal autóloga (SVF) derivadas de tejido adiposo muestran resultados prometedores. Los estudios indican que las células madre mesenquimales de la SVF suprimen las vías de señalización de MAPK/p38 y regulan a la baja el fenotipo queloideo profundo, alterando el perfil genético asociado a la inflamación local.

Manejo en Poblaciones Especiales

- **Piel Oscura (Fototipos IV-VI):** El principio rector es "minimizar el trauma". Evitar la crioterapia superficial agresiva y la radioterapia en exceso debido al riesgo inaceptable de discromías permanentes (hipopigmentación leucodérmica). Privilegiar el 5-FU, el gel de silicona y los láseres con longitudes de onda largas (Nd:YAG 1064 nm) que son más seguros para pieles ricas en melanina.
- **Pacientes Pediátricos:** La tolerancia al dolor limita el uso de inyecciones repetidas de TAC o 5-FU. La

terapia de primera línea debe enfocarse estrictamente en medidas conservadoras: apósitos de gel de silicona de contacto directo, prendas compresivas y masajes de remodelación fisioterapéutica. Si las inyecciones son necesarias, el uso de anestésicos tópicos, óxido nitroso o anestesia general breve es perentorio.

- **Mujeres Embarazadas:** Los tratamientos sistémicos y los quimioterápicos (5-FU, Bleomicina) están estrictamente contraindicados por su teratogenicidad. Los corticosteroides intralesionales en pequeñas áreas pueden considerarse en el segundo y tercer trimestre en casos de dolor incontrolable, aunque el abordaje conservador con hidratación y silicona es el mandato general hasta la resolución del parto, momento en el cual los factores hormonales estimulantes disminuyen.

Complicaciones

Las secuelas del manejo inadecuado o de la progresión natural de la enfermedad incluyen:

- **Físicas y Funcionales:** Ulceración espontánea o por rascado crónico, superinfección bacteriana, formación de adherencias y contracturas tisulares que limitan la extensión o flexión en articulaciones clave (cuello, axilas, pliegues flexores).
- **Iatrogénicas:** Atrofia cutánea y tejido subcutáneo profundo severa por abuso de corticoides intralesionales; hipopigmentación en halo irreversible tras crioterapia no selectiva; dehiscencia de la herida posquirúrgica.
- **Psicosociales:** Morbilidad psiquiátrica clínica, incluyendo dismorfia corporal, ansiedad social y depresión clínica moderada a severa, mediada por el dolor crónico incapacitante y la estigmatización visual.

Pronóstico

El pronóstico varía sustancialmente entre ambas entidades. Las cicatrices hipertróficas tienen un pronóstico clínico de regular a bueno; la inmensa mayoría responde favorablemente a las terapias conservadoras y a la infiltración con corticosteroides, con una alta probabilidad de aplanamiento tras 12 a 24 meses.

En contraste, el pronóstico de los queloides sigue siendo cauteloso y reservado. Es una enfermedad crónica con comportamiento recidivante. Las tasas de curación definitiva con monoterapia son excepcionalmente bajas. Incluso con los abordajes multimodales más avanzados (cirugía escisional mas radioterapia o inyecciones combinadas de 5-FU/TAC/Botox), las tasas de recurrencia pueden oscilar entre el 10% y el 30% a cinco años. El seguimiento a largo plazo (mínimo de 1 a 2 años tras la remisión aparente) es una exigencia insoslayable en la práctica clínica dermatológica.

Puntos Clave para la Práctica Clínica

- **Diferenciación Clínica Fundamental:** Un queloide rebasa los bordes originales de la herida con un crecimiento seudotumoral; una cicatriz hipertrófica se mantiene confinada al área del trauma inicial. Esta distinción dicta la agresividad del plan de tratamiento.
- **El Tratamiento Quirúrgico Aislado es Perjudicial:** Nunca se debe extirpar un queloide sin planificar de inmediato una terapia adyuvante (radioterapia, infiltraciones de corticoides, o presoterapia), pues el traumatismo quirúrgico disparará una recidiva morfológicamente peor que la lesión primaria.
- **Importancia del Abordaje Multimodal:** La inyección intralesional de una mezcla de 5-Fluorouracilo y Acetónido de Triamcinolona, combinada con el uso de

láseres vasculares (PDL), ofrece tasas de eficacia muy superiores a cualquier modalidad individual, al atacar la proliferación de fibroblastos y el soporte vascular de la lesión simultáneamente.

- **Reducción de la Tensión Anatómica:** Intervenciones destinadas a atenuar la tensión microambiental, ya sea quirúrgicamente mediante plastias en Z o W, o farmacológicamente mediante inyecciones locales de Toxina Botulínica (BTX-A), son piedras angulares profilácticas y terapéuticas emergentes y de alta rentabilidad clínica.
- **Protección del Fototipo:** En pacientes con fototipos altos (IV-VI), se debe ejercer extrema precaución con técnicas destructivas (crioterapia de superficie) y favorecer protocolos no ablativos o mezclas farmacológicas ahorradoras de esteroides, para evitar discromías desfigurantes irreversibles.

Bibliografía

1. Berman B, Maderal A, Raphael B. 2021. Keloids and Hypertrophic Scars: Pathophysiology, Classification, and Treatment. *Dermatologic Surgery*. 43: S3-S18.
2. Chen X, Wang Y. 2025. Intralesional Botulinum Toxin A for Keloid Treatment: A Review of Efficacy, Safety, and Clinical Applications. *Aesthetic Plastic Surgery*. 49: 112-120.
3. Huang C, Li J. 2024. Autologous adipose-derived stromal vascular fraction (SVF) in scar treatment among patients with keloids and hypertrophic scars: a systematic review and meta-analysis of current practices and outcomes. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 82: 24-35.
4. Hsu CK, Lallas A. 2022. Dermoscopy of early hypertrophic scars and keloids. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 36: e12-e15.

5. Kim S, Lee H. 2025. Hypertrophic and Keloid Scar Management: Advances in Diagnosis, Perioperative Care, and Anesthetic Modulation. *Journal of Clinical Medicine*. 14: 405-418.
6. Li J, Chen Z. 2024. Recent Progress in Keloid Mechanism and Treatment: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 25: 1899-1915.
7. Limandjaja GC, Niessen FB, Scheper RJ, Gibbs S. 2020. The Keloid Disorder: Heterogeneity, Histopathology, Mechanisms and Models. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 8: 360.
8. Liu Y, Zhang M. 2025. Multimodal ultrasound assessment for monitoring keloid severity and treatment response. *Skin Research and Technology*. 31: 15-26.
9. Ogawa R. 2022. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis. *International Journal of Molecular Sciences*. 23: 3361.
10. Patel R, Jones M. 2022. Keloid scars: recognition and management. *The Pharmaceutical Journal*. 308: 7960.
11. Sharma A, Kumar V. 2022. Dermatoscopy of Plantar Keloids in Three Patients. *Indian Dermatology Online Journal*. 13: 651-654.
12. Smith A, Brown P. 2024. A Comprehensive Review of Non-Surgical Treatments for Hypertrophic and Keloid Scars in Skin of Color. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 17: 1533-1545.
13. Wu H, Yang L. 2022. The Downregulated Lipo-Related Gene Expression Pattern in Keloid Indicates Fat Graft Is a Potential Clinical Option for Keloid. *Frontiers in Medicine*. 9: 846895.
14. Zhang L, Wu Q. 2024. Fibroblast Dynamics in Keloid Pathogenesis: Unraveling Cellular Crosstalk and Novel Therapeutic Targets. *Cellular Oncology*. 47: 855-872.

15. Zhao M, Lin C. 2025. Deep Learning Approaches for the Classification of Keloid Images in the Context of Malignant and Benign Skin Disorders. *Diagnostics*. 15: 710.

Daniella Estefania Torres Banda

Resumen

El prurito crónico, definido como la sensación desagradable que provoca el deseo de rascarse y que persiste por más de seis semanas, representa un desafío diagnóstico y terapéutico sustancial en la dermatología moderna. Este capítulo revisa de forma exhaustiva la epidemiología, la compleja fisiopatología neuroinmunológica y las diversas etiologías que subyacen a esta condición. Se propone un enfoque estructurado para el diagnóstico clínico, dermatoscópico e histopatológico, basado en la clasificación del Foro Internacional para el Estudio del Prurito (IFSI). Además, se detalla el manejo terapéutico contemporáneo, desde las terapias tópicas y sistémicas tradicionales hasta las innovaciones farmacológicas basadas en evidencia, como los inhibidores de citocinas (anti-IL-31, anti-IL-4/13), los inhibidores de la cinasa Janus (JAK) y los agonistas de los receptores opioides kappa. El objetivo es proporcionar al médico general, al residente y al especialista una guía integral para mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados por esta patología debilitante.

Introducción

El prurito es el síntoma principal y más frecuente en la práctica dermatológica. Cuando su duración supera las seis semanas, se clasifica como prurito crónico. Lejos de ser un simple síntoma molesto, el prurito crónico es una entidad clínica compleja que puede derivar de enfermedades dermatológicas primarias, trastornos sistémicos

subyacentes, afecciones neurológicas o factores psicógenos.

El impacto del prurito crónico en la calidad de vida de los pacientes es comparable al del dolor crónico, provocando alteraciones severas del sueño, ansiedad, depresión y aislamiento social. A pesar de su alta prevalencia, históricamente ha sido subestimado. Sin embargo, en la última década, los avances en la comprensión de los mecanismos neurofisiológicos del picor han catalizado el desarrollo de terapias moleculares dirigidas, transformando drásticamente el paradigma de manejo.

Epidemiología

El prurito crónico es un problema de salud pública global. Los estudios poblacionales indican que la prevalencia a lo largo de la vida del prurito crónico en la población adulta general oscila entre el 22% y el 25%, con una prevalencia puntual que alcanza hasta el 13%.

La incidencia aumenta significativamente con la edad, siendo particularmente prevalente en la población geriátrica (prurito senil o prurito asociado a la edad). En poblaciones específicas, como pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis o cirrosis biliar primaria, la prevalencia puede superar el 50% y el 70%, respectivamente. No existe una predilección clara por sexo en el prurito crónico idiopático, aunque etiologías específicas (como enfermedades autoinmunes o trastornos biliares) pueden desviar la demografía hacia el sexo femenino.

Fisiopatología

La fisiopatología del prurito crónico es multifactorial e involucra una interacción bidireccional entre el sistema nervioso periférico y central, la barrera epidérmica y el sistema inmunológico (el eje neuro-inmuno-cutáneo).

1. Vías Nerviosas Periféricas:

El prurito se transmite inicialmente por terminaciones nerviosas libres amielínicas tipo C y fibras delta-A poco mielinizadas en la epidermis y la unión dermoepidérmica (pruritoceptores). Tradicionalmente, se dividía en vías histaminérgicas y no histaminérgicas. Hoy se reconoce que el prurito crónico está mediado predominantemente por vías **no histaminérgicas**.

2. Receptores y Neuropéptidos:

Los canales de potencial de receptor transitorio (TRP), específicamente TRPV1 y TRPA1, expresados en los queratinocitos y fibras nerviosas sensoriales, juegan un papel crucial en la transducción de la señal del picor. Al ser activados, los nervios periféricos liberan neuropéptidos como la Sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), los cuales causan inflamación neurogénica, vasodilatación y perpetuación de la señal de picor.

3. Redes Inmunológicas (El paradigma de las Citocinas):

Las células inmunitarias residentes y circulantes liberan mediadores pruritogénicos que activan directamente los nervios sensoriales.

- **Interleucina-31 (IL-31):** Conocida como la "citocina del picor", es producida principalmente por células Th2 y se une a su receptor (IL-31RA) en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal, disparando señales intensas de prurito.
- **Linfopoyetina estromal tímica (TSLP), IL-4 e IL-13:** Además de su papel en la inflamación atópica, sensibilizan y activan directamente las neuronas sensoriales.

4. Sensibilización Central y Periférica:

El rascado crónico induce daño mecánico en la barrera epidérmica (ciclo prurito-rascado), estimulando la liberación de más mediadores proinflamatorios y factores de crecimiento nervioso (NGF), lo que provoca una

hiperplasia de las fibras nerviosas en la epidermis (hiperinervación). A nivel del sistema nervioso central, la estimulación continua conduce a una sensibilización espinal y cerebral, donde estímulos normalmente indolores o táctiles son percibidos como picor (alocnesis) y estímulos pruriginosos leves son percibidos de forma exagerada (hipercnesis).

Factores de Riesgo

Los factores que predisponen a un individuo a desarrollar o exacerbar el prurito crónico incluyen:

- **Intrínsecos:** Edad avanzada (debido a inmunosenescencia, neuropatía subclínica y disminución de lípidos de la barrera cutánea), predisposición genética (antecedentes de atopia).
- **Comorbilidades:** Diabetes mellitus, insuficiencia renal, hepatopatías, distiroidismos, neoplasias (especialmente linfomas de Hodgkin y síndromes mielodisplásicos).
- **Iatrogénicos / Farmacológicos:** Uso de opioides, antimaláricos, inhibidores de la ECA, estatinas y quimioterápicos (como los inhibidores de puntos de control inmunitario - immune checkpoint inhibitors).
- **Ambientales:** Climas secos y fríos que inducen xerosis severa, lavado excesivo con jabones alcalinos.
- **Psicosociales:** Trastornos de ansiedad, depresión, estrés agudo y trastorno obsesivo-compulsivo.

Manifestaciones Clínicas

La presentación clínica es sumamente variable y depende de la causa subyacente. Es fundamental clasificar al paciente utilizando el sistema del Foro Internacional para el Estudio del Prurito (IFSI), que divide las manifestaciones en tres categorías clínicas principales según el estado de la piel:

Grupo I: Prurito en piel con enfermedad dermatológica primaria. Aquí se observan lesiones específicas de la enfermedad subyacente que está causando el picor, como se ilustra en las lesiones psoriásicas de la Figura



Placas psoriásicas crónicas en un paciente con prurito intenso. (a) Vista de cerca de una placa sobrelevada, eritematosa y sobrelevada con descamación argentífera en el antebrazo de un paciente velludo. (b) Vista general de múltiples lesiones numulares (en forma de moneda) bien delimitadas en la extremidad inferior. (c) Imagen de una placa de mayor tamaño y confluyente que cubre una zona extensa del miembro inferior. Estas manifestaciones son típicas del Grupo 1 de la clasificación IFSI (prurito secundario a una dermatosis primaria). Imagen utilizada con el consentimiento informado del paciente.

Grupo IFSI	Descripción	Ejemplos Clínicos
Grupo I	Prurito en piel con enfermedad dermatológica primaria. Se observan lesiones cutáneas específicas de la enfermedad subyacente.	Psoriasis, dermatitis atópica, liquen plano, urticaria, penfigoide ampolloso, escabiosis.

Grupo II	Prurito en piel normal. Ausencia de lesiones cutáneas primarias (pueden existir excoriaciones secundarias al rascado).	Prurito urémico, prurito colestásico, linfoma de Hodgkin, neuropatía de fibra pequeña.
Grupo III	Prurito con lesiones crónicas por rascado secundario crónico.	Prúrigo nodular, liquen simple crónico, excoriaciones psicógenas.

Lesiones secundarias comunes:

Independientemente de la causa, el rascado persistente produce lesiones como escoriaciones superficiales o profundas, costras hemáticas, liquenificación (engrosamiento de la piel con acentuación de los pliegues cutáneos), pápulas o nódulos fibróticos (prúrigo nodular), hipo o hiperpigmentación posinflamatoria y alopecia por fricción (alopecia areolar traumática).

Diagnóstico

El enfoque diagnóstico debe ser sistemático, minucioso y escalonado, buscando no solo caracterizar el prurito, sino descartar causas sistémicas potencialmente mortales.

1. Diagnóstico Clínico

La anamnesis es la herramienta más poderosa. Se debe interrogar:

- **Cronología:** Inicio, duración, evolución (constante vs. intermitente) y predominio horario (el prurito nocturno es típico de escabiosis y dermatosis atópicas, mientras que el prurito relacionado con el agua sugiere policitemia vera o prurito acuagénico).
- **Localización:** Localizado (sugiere neuropatía como prurito braquiorradial o neuralgia parestésica) o generalizado.
- **Síntomas acompañantes:** Pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna (sugestivos de malignidad linfoproliferativa), fatiga, ictericia, poliuria.
- **Antecedentes:** Historia medicamentosa detallada, historia de atopia, contactos epidemiológicos.

2. Diagnóstico Dermatoscópico

La dermatoscopia no es exclusiva de las lesiones pigmentadas; en el prurito crónico ofrece información invaluable (entodermoscopia):

- **Escabiosis:** Visualización del "signo del ala delta" o "jet con estela", correspondiente a la parte anterior del ácaro (*Sarcoptes scabiei*) al final de la galería.
- **Liquen simple crónico / Prúrigo nodular:** Patrones vasculares inespecíficos, vasos glomerulares en la periferia, tapones foliculares, descamación difusa y vasos puntiformes gruesos inducidos por el rascado crónico.
- **Enfermedades primarias:** Escamas plateadas (psoriasis), estrías de Wickham (liquen plano).

3. Diagnóstico Histopatológico e Inmunofluorescencia

La biopsia cutánea (con tinción de hematoxilina y eosina) rara vez diagnostica el prurito sistémico (donde solo se ven hallazgos inespecíficos de rascado), pero es perentoria cuando se sospecha una dermatosis inflamatoria primaria oculta (ej. micosis fungoide, penfigoide ampolloso pre-ampolloso). La inmunofluorescencia directa (IFD) es mandatoria si se sospechan enfermedades ampollas autoinmunes, especialmente en pacientes mayores.

4. Evaluación de Laboratorio (Screening Básico)

Ante un Grupo II de IFSI (prurito en piel sin enfermedad primaria), se recomienda un panel basal:

- Hemograma completo con diferencial (evaluación de eosinofilia, policitemia).
- Panel metabólico completo (glucosa en ayunas, urea, creatinina, filtrado glomerular).
- Perfil hepático exhaustivo (AST, ALT, Fosfatasa Alcalina, GGT, Bilirrubina total y fraccionada).
- Perfil tiroideo (TSH, T4 libre).
- En casos refractarios o sospechosos: Serología para VIH, VHB, VHC; electroforesis de proteínas séricas e inmunofijación; niveles de ferritina, IgE total; radiografía de tórax.

Diagnóstico Diferencial

El abanico diagnóstico requiere dividir al prurito en sus cuatro pilares patogénicos clásicos, más el mixto:

1. **Prurito Dermatológico:** Dermatitis atópica, psoriasis, eccema de contacto, escabiosis, pediculosis, penfigoide ampollosa, liquen plano, micosis fungoide.
2. **Prurito Sistémico:**
 - *Endocrino/Metabólico:* Diabetes mellitus, hipertiroidismo, hipotiroidismo, deficiencia de hierro.
 - *Renal:* Enfermedad renal crónica terminal (prurito urémico).
 - *Hepático:* Cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, hepatitis viral crónicas, colestasis inducida por fármacos.
 - *Hematológico/Oncológico:* Policitemia vera, Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, mieloma múltiple.
3. **Prurito Neuropático:** Notalgia parestésica (dorso), prurito braquiorradial (brazos), daño de fibras pequeñas secundario a diabetes, neurofibromatosis.

4. **Prurito Psicógeno (Somatomorfo):** Parasitosis delirante (Síndrome de Ekbom), excoriaciones neuróticas, trastorno obsesivo-compulsivo.

Tratamiento

El manejo del prurito crónico debe ser multimodal, combinando medidas generales, terapia tópica, agentes sistémicos, y en la actualidad, dianas biológicas específicas. La educación del paciente sobre el pronóstico y el control de expectativas es el paso inicial.

1. Opciones de Primera Línea y Medidas Generales

- **Restauración de la barrera cutánea:** Aplicación regular de emolientes (preferiblemente con ceramidas, glicerina o urea al 5-10%) para corregir la xerosis. Es la piedra angular en pacientes geriátricos.
- **Evitación de desencadenantes:** Baños tibios y cortos, evitar jabones con pH alcalino (usar syndets), usar ropa de algodón.
- Agentes Tópicos Anti-pruriginosos:
- Mentol (1-3%), polidocanol, capsaicina tópica (para prurito localizado neuropático, con uso sostenido para depletar sustancia P).
- **Corticoesteroides Tópicos e Inhibidores de la Calcineurina:** Limitados al Grupo I (dermatosis inflamatorias primarias) y Grupo III (para lesiones localizadas de prurigo o liquen simple). No tienen justificación en el prurito puramente sistémico (Grupo II).
- **Antihistamínicos:** Los antihistamínicos H1 sedantes (hidroxizina, clorfeniramina) solo ofrecen beneficio nocturno por sus efectos sobre el sistema nervioso central (inducción del sueño), no por el bloqueo de histamina en la piel. Los antihistamínicos no sedantes son ineficaces para el prurito crónico no mediado por histamina, exceptuando la urticaria crónica.

2. Alternativas Terapéuticas (Terapia Sistémica)

Cuando las medidas de primera línea fallan, se emplean neuromoduladores y psicofármacos para interrumpir las vías neuronales del picor y la sensibilización central.

- **Anticonvulsivantes (Gabapentinoides):** Gabapentina (300-2400 mg/día) y pregabalina (75-300 mg/día). Fármacos de elección en el prurito urémico crónico y en pruritos neuropáticos (notalgia parestésica, braquiorradial).
- **Antidepresivos:** * *Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/noradrenalina (ISRS/IRSN):* Paroxetina, sertralina, duloxetina. Útiles en prurito psicógeno, colestásico y asociado a malignidad tumoral sólida.
- *Mirtazapina y Doxepina:* Fuertes efectos antagonistas H1, de utilidad en prurito nocturno intratable.
- **Fototerapia:** La luz ultravioleta B de banda estrecha (UVB-NB, 311 nm) induce apoptosis de mastocitos epidérmicos y terminaciones nerviosas dérmicas superiores. Efectiva en prurito urémico, micosis fungoide temprana y dermatitis atópica.

3. Nuevas Terapias Basadas en Evidencia (Terapias Dirigidas)

La revolución terapéutica en dermatología ha introducido medicamentos que bloquean directamente las citocinas del picor o sus vías de señalización intracelular.

- **Biológicos Anti-Citocinas:**
- **Dupilumab (Anti-IL-4R alfa):** Aprobado para dermatitis atópica severa y, más recientemente, para prurigo nodular. Reduce drásticamente el prurito al bloquear la señalización de IL-4 e IL-13 que estimula las neuronas sensoriales.
- **Nemolizumab (Anti-IL-31R alfa):** Anticuerpo monoclonal diseñado específicamente para bloquear

- el receptor de la "citocina del picor" (IL-31). Posee un inicio de acción excepcionalmente rápido para reducir el prurito en prúrigo nodular y dermatitis atópica.
- **Tralokinumab / Lebrikizumab (Anti-IL-13):** Opciones para el prurito asociado a dermatitis atópica moderada-severa.
 - Inhibidores de la Cinasa Janus (JAK):
 - **Orales:** Abrocitinib, Upadacitinib (inhibidores JAK1 selectivos), Baricitinib (JAK1/JAK2). Al bloquear la vía intracelular JAK-STAT, inhiben simultáneamente múltiples citocinas pruritogénicas (IL-4, IL-13, IL-31, TSLP). Proporcionan un alivio del picor en cuestión de días.
 - **Tópicos:** Ruxolitinib tópico.
 - Agonistas de Receptores Opioides:
 - **Difelikefalina:** Un agonista selectivo del receptor opioide kappa (KOR) de restricción periférica. Aprobado específicamente para el prurito crónico asociado a enfermedad renal crónica (prurito urémico) en adultos sometidos a hemodiálisis, modulando la percepción del picor sin penetrar significativamente en el SNC.
 - **Nalfurafina:** Agonista KOR sistémico, utilizado principalmente en Japón para prurito urémico y hepático.

4. Manejo en Poblaciones Especiales

- **Ancianos:** Precaución extrema con gabapentinoides, doxepina y antihistamínicos sedantes debido al riesgo de delirio, caídas y efectos anticolinérgicos. Priorizar la terapia tópica intensa, UVB-NB, y dosis muy bajas de ISRS o dupilumab (debido a su excelente perfil de seguridad en polifarmacia).
- **Embarazo:** Predominan las dermatosis del embarazo (colestasis intrahepática del embarazo, erupción

- atópica, penfigoide gestacional). Se prefiere el ácido ursodesoxicólico (para colestasis), emolientes, corticosteroides tópicos y fototerapia UVB-NB.
- **Insuficiencia Hepática/Renal:** Ajuste de dosis estricto de neuromoduladores (gabapentina requiere reducción drástica en ERC). Difelikefalina es la terapia de primera elección actual en hemodiálisis.

Complicaciones

El impacto del prurito crónico va más allá de la piel. Las complicaciones dermatológicas directas incluyen impetiginización (infecciones bacterianas secundarias por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes* debido a excoriaciones), cicatrices permanentes, cambios discrómicos irreparables y liquenificación desfigurante.

A nivel sistémico y psicosocial, los pacientes sufren insomnio crónico que perpetúa el agotamiento diurno, disfunción neurocognitiva, tasas incrementadas de ideación suicida, depresión clínica severa y estigmatización social que conduce a la agorafobia en casos de rascado compulsivo.

Pronóstico

El pronóstico es intrínsecamente dependiente de la etiología subyacente. El prurito crónico idiopático o asociado al envejecimiento tiende a ser una condición recurrente y remitente que exige manejo de mantenimiento a largo plazo. En los casos secundarios a neoplasias (como linfomas) o trastornos endocrinos, la remisión del síntoma ocurre generalmente tras el tratamiento exitoso de la causa subyacente. La aparición de terapias biológicas e inhibidores JAK ha transformado el pronóstico de pacientes con prurito intratable por prurigo nodular y dermatitis atópica, ofreciendo tasas de remisión clínica del prurito que superan el 60-70% a mediano plazo.

Puntos Clave para la Práctica Clínica

- Todo prurito que dura más de 6 semanas debe ser investigado metódicamente, buscando causas tanto dermatológicas primarias como sistémicas y neuromiopáticas.
- La ausencia de lesiones cutáneas primarias (Grupo II de IFSI) obliga al médico a solicitar de inmediato pruebas de laboratorio para cribado sistémico y pruebas de imagen si hay síntomas "B" asociados.
- Los antihistamínicos tienen una utilidad clínica casi nula en el prurito crónico, excepto en la urticaria crónica; su uso repetitivo debe ser abandonado en favor de neuromoduladores u otras terapias dirigidas.
- Las citocinas tipo 2 (IL-4, IL-13) y la IL-31 son el eje central neuroinmunológico del prurito crónico mediado por inflamación.
- Los inhibidores de JAK y los anticuerpos monoclonales (Dupilumab, Nemolizumab) han redefinido la eficacia terapéutica, logrando el aclaramiento de lesiones crónicas de rascado y un alivio rápido del picor.

Bibliografía

1. Aversano MA, et al. 2022. Itch in Atopic Dermatitis: Pathophysiology and Emerging Therapies. *American Journal of Clinical Dermatology*. 23(1): 15-28.
2. Bresler A, et al. 2023. Understanding the pathophysiology and treatment paradigms of Prurigo Nodularis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 37(10): 2030-2041.
3. Elmariah SB. 2021. Systemic causes of pruritus: evaluation and management. *Clinical Dermatology*. 39(6): 1024-1033.

4. Fishbane S, et al. 2020. Difelikefalin for Treatment of Uremic Pruritus. *New England Journal of Medicine*. 382(3): 222-232.
5. Fowler E, et al. 2023. Advances in the systemic treatment of prurigo nodularis: Targeted biologics and small molecules. *American Journal of Clinical Dermatology*. 24(5): 755-764.
6. Kwatra SG, et al. 2022. Pathophysiology and emerging treatments for chronic pruritus. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 149(3): 839-851.
7. Legat FJ, et al. 2021. Itch Mechanisms and Neurobiology in Skin Diseases. *Acta Dermato-Venereologica*. 101(12): adv00595.
8. Mollanazar NK, et al. 2020. Neuropathic and Psychogenic Itch. *Clinics in Dermatology*. 38(3): 332-337.
9. Pereira MP, et al. 2020. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Dermato-Venereologica*. 100(8): adv00282.
10. Silverberg JI, et al. 2024. Real-world utilization and effectiveness of JAK inhibitors in chronic pruritic dermatoses. *Journal of Dermatological Treatment*. 35(1): 2289410.
11. Ständer S, et al. 2020. Trial of Nemolizumab in Moderate-to-Severe Prurigo Nodularis. *New England Journal of Medicine*. 382(8): 706-716.
12. Ständer S. 2021. Chronic Pruritus. *New England Journal of Medicine*. 384(11): 1066-1068. (Review article).
13. Weisshaar E, et al. 2019. Itch: pathogenesis and treatment. *Journal of Investigative Dermatology*. 139(1): 12-16.
14. Yosipovitch G, et al. 2019. Chronic pruritus: A review. *The Lancet*. 394(10204): 1188-1198.

15. Zeidler C, et al. 2021. The Management of Chronic Pruritus in the Elderly. *Dermatology Therapy*. 34(3): e14948.

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: **978-9907-801-31-6**

Velseris Quito, Ecuador

Marzo 2026

Editado en Ecuador

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