Enfoques Selectos en Dermatología Clínica: Riesgos Emergentes y Patologías de Difícil Manejo

Erika Paulina Cayo Camino
Sofía Darling López Flores
Daniela Monserrath Moreano Carrascal
Blanca Lucila Llumipanta Tigse
Milena Marian Acuña Almendariz

VELSERIS

Enfoques Selectos en Dermatología Clínica: Riesgos Emergentes y Patologías de Difícil Manejo

Consejo Editorial
María Claudia Parejo Ortiz, Universidad Cooperativa de Colombia
Paula Andrea Mesa Casalins, Universidad Libre Barranquilla
César Augusto Guzmán, Universidad del Sinú Cartagena
Mónica Paulina Manzano Vela, PhD (c) Ciencias de la Salud
Amaury León Sosa, Doctor en Medicina Santiago de Cuba
Juan Pablo Gualdrón Moncada, Médico Pediatra Corp. Univ. Remington / Keralty

Revisores
Paúl Patricio Morales Zúñiga, Universidad de Cuenca
María José Guerrero Vásquez, Universidad Técnica Partícular de Loja

Declaración de conflicto de intereses de los autores
Los autores declaran que no existen conflictos de intereses financieros, personales, académicos o profesionales que puedan haber influido de manera inapropiada en la elaboración, análisis o publicación de este trabajo. Asimismo, confirman que el contenido presentado ha sido desarrollado con criterios de objetividad, transparencia e integridad científica.

Las políticas editoriales de VELSERIS— autoría, conflictos de interés, manejo de correcciones y retractaciones, revisión por pares y conducta editorial — se rigen por las Core Practices publicadas por el Committee on Publication Ethics (COPE), disponibles en publicationethics.org/core-practices.

Publicado por VELSERIS, Manta, Ecuador
ISBN:978-9907-801-82-8 Camara ecuatoriana del libro
http://doi.org/10.56470/978-9907-801-82-8

Esta obra se distribuye bajo licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).



Índice de Autores

Erika Paulina Cayo Camino
Médico General Universidad Central del Ecuador
Maestría en Seguridad y Salud Ocupacional
Médico Ocupacional Super Deportivo y Florícola Latacunga

Sofía Darling López Flores
Médico General - UDLA
Estudiante, Maestría Gestión Hospitalaria Universidad del Pacifico

Daniela Monserrath Moreano Carrascal
Médica Cirujana
Pontificia Universidad Católica del Ecuador
Médico Residente en Funciones Hospitalarias, HPGDR

Blanca Lucila Llumipanta TIGSE
Médico General Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH)
Médico General en Hospital Eugenio Espejo

Milena Marian Acuña Almendariz
Médico General Universidad Católica de Santiago de Guayaquil
Ejercicio Libre de la Profesión

Índice

Dermatosis del paciente trasplantado: vigilancia práctica **6**
Erika Paulina Cayo Camino 6

Daño cutáneo por vaping y nuevas adicciones **24**
Sofía Darling López Flores 24

Dermatología del paciente geriátrico polimedicado **42**
Daniela Monserrath Moreano Carrascal 42

Pseudoporfiria Cutánea **59**
Blanca Lucila Llumipanta Tigse 59

Prurito sine materia: enfoque práctico del picor sin lesión visible **76**
Milena Marian Acuña Almendariz 76

Dermatosis del paciente trasplantado: vigilancia práctica

Erika Paulina Cayo Camino

Introducción

La dermatología en el contexto del paciente receptor de trasplante de órgano sólido constituye una subespecialidad de creciente importancia. A medida que las técnicas quirúrgicas y los regímenes de inmunosupresión han evolucionado, la supervivencia a largo plazo de estos pacientes ha aumentado de forma drástica. No obstante, este éxito médico está inextricablemente ligado a un compromiso inmunológico crónico que altera la vigilancia antitumoral y la defensa antimicrobiana de la piel.

El dermatólogo asume un rol crítico en el equipo multidisciplinario de trasplantes. La piel, al ser el órgano más extenso y accesible, actúa como un monitor temprano del estado inmunológico general del paciente. Las complicaciones cutáneas en esta población no son meramente estéticas o menores; el carcinoma de células escamosas cutáneo puede exhibir un comportamiento biológico sumamente agresivo, con tasas de invasión perineural, recurrencia local y metástasis ganglionares muy superiores a las observadas en la población inmunocompetente. Asimismo, las infecciones fúngicas profundas o micobacterianas atípicas pueden diseminarse rápidamente si no se identifican en sus fases iniciales. Por lo tanto, la vigilancia dermatológica estructurada, proactiva y protocolizada es una intervención que salva vidas, justifica la reducción calibrada de la terapia inmunosupresora y previene el fracaso terapéutico global del paciente trasplantado.

Epidemiología

La incidencia de dermatosis en pacientes trasplantados varía ampliamente en función del órgano trasplantado, el régimen

inmunosupresor, la edad en el momento del trasplante, la latencia desde la intervención y el fototipo cutáneo del receptor.

El cáncer de piel no melanoma es la neoplasia maligna más frecuente en receptores de trasplante de órgano sólido. A nivel global, se estima que el riesgo de desarrollar carcinoma de células escamosas es entre 65 y 100 veces mayor que en la población general, mientras que el riesgo de carcinoma basocelular se incrementa por un factor de 10. Esta disparidad invierte la proporción clásica de carcinoma basocelular a carcinoma de células escamosas de 4:1 en la población general a 1:4 en la población trasplantada. El riesgo de melanoma se incrementa entre 2 y 5 veces, y el carcinoma de células de Merkel, un tumor neuroendocrino cutáneo altamente letal asociado al poliomavirus, presenta una incidencia hasta 24 veces mayor.

En Latinoamérica, los perfiles epidemiológicos presentan particularidades notables. Debido a la predominancia de fototipos más altos (III a V en la escala de Fitzpatrick), la incidencia absoluta de cáncer de piel no melanoma inducido por radiación ultravioleta es menor en comparación con cohortes caucásicas de Norteamérica, Australia o Europa. Sin embargo, estudios multicéntricos en países como Brasil, México y Colombia han demostrado que, si bien la oncogénesis cutánea es menos frecuente, la incidencia de infecciones oportunistas graves es mayor. Las micosis profundas (como la esporotricosis, cromoblastomicosis y paracoccidioidomicosis), las infecciones por micobacterias no tuberculosas y el sarcoma de Kaposi (endémico en ciertas regiones y exacerbado por la inmunosupresión y la alta prevalencia de infección por el virus del herpes humano tipo 8) constituyen motivos de consulta dermatológica prioritarios y de alta morbilidad en la región.

Etiopatogenia y fisiopatología

La fisiopatología de las dermatosis en el paciente trasplantado, particularmente la oncogénesis cutánea, es multifactorial y resulta de la convergencia de la alteración de la inmunidad celular, la toxicidad farmacológica directa, la radiación ultravioleta y la infección por virus oncogénicos.

El deterioro de la inmunidad mediada por células T, esencial para prevenir el rechazo del injerto, suprime de forma paralela la vigilancia inmunológica contra queratinocitos displásicos y patógenos invasores. Las células T citotóxicas y las células asesinas naturales pierden su capacidad de inducir la apoptosis en células que presentan neoantígenos tumorales inducidos por daño actínico.

A nivel farmacológico, los agentes inmunosupresores ejercen mecanismos promotores de carcinogénesis independientes de la propia inmunosupresión. La azatioprina, un antimetabolito clásico, se metaboliza integrando 6-tioguanina en el ADN de los queratinocitos. Esta molécula actúa como un potente cromóforo para la radiación ultravioleta A, incrementando drásticamente la producción de especies reactivas de oxígeno y provocando mutaciones puntuales en el gen supresor de tumores TP53. Por su parte, la ciclosporina, un inhibidor de la calcineurina, no solo inhibe la activación de las células T, sino que también promueve la producción del factor de crecimiento transformante beta, el cual estimula la transición epitelio-mesénquima y la invasión tumoral. Además, la ciclosporina inhibe la reparación de escisión de nucleótidos y reduce la apoptosis inducida por la radiación ultravioleta, permitiendo la supervivencia de queratinocitos con daño genómico severo.

Los virus oncogénicos encuentran un ambiente permisivo para su replicación crónica. Los betapapilomavirus humanos se detectan con alta frecuencia en las queratosis actínicas y carcinomas de células escamosas de pacientes trasplantados. Estos virus codifican oncoproteínas que interfieren con las vías del retinoblastoma y p53, actuando de forma sinérgica con la radiación ultravioleta para promover la transformación maligna. De manera análoga, la reactivación del virus del herpes humano tipo 8 es el evento patogénico central en el desarrollo del sarcoma de Kaposi, mientras que la integración clonal del poliomavirus de células de Merkel impulsa la patogénesis de dicho carcinoma neuroendocrino.

Manifestaciones clínicas y variantes

Neoplasias cutáneas

El carcinoma de células escamosas en el paciente trasplantado se presenta con frecuencia en áreas crónicamente fotoexpuestas como la cabeza, el cuello, los antebrazos y el dorso de las manos. Clínicamente, puede manifestarse como placas eritematosas hiperqueratósicas, nódulos ulcerados de crecimiento rápido o masas exofíticas friables. A diferencia de la población general, los pacientes inmunosuprimidos suelen desarrollar múltiples tumores sincrónicos o metacrónicos. Las variantes clínicas pueden ser engañosas, presentándose en ocasiones con características que simulan verrugas vulgares, queratoacantomas o úlceras crónicas que no cicatrizan.

El carcinoma basocelular tiende a mantener su presentación clínica habitual, caracterizada por pápulas o nódulos perlados con telangiectasias arborizantes en su variante nodular, o placas eritematosas descamativas en su variante superficial. El sarcoma de Kaposi se manifiesta como máculas, placas o nódulos de coloración violácea o rojo purpúrico, predominantemente en las extremidades inferiores, aunque puede afectar mucosas y diseminarse visceralmente, especialmente en el primer año postrasplante cuando los niveles de inmunosupresión son máximos.

Infecciones cutáneas

Las infecciones virales son ubicuas. Las verrugas vulgares inducidas por el virus del papiloma humano son la complicación dermatológica más común, afectando a más del 90 % de los pacientes a los cinco años del trasplante. Estas lesiones suelen ser diseminadas, hiperqueratósicas, recalcitrantes a los tratamientos convencionales y pueden coalescer formando grandes placas verrucosas. Las infecciones por el virus del herpes simple y el virus varicela-zóster pueden presentar úlceras necróticas extensas, lesiones hemorrágicas, compromiso multidermatómico y evolución tórpida.

Las infecciones fúngicas varían desde la pitiriasis versicolor extensa y las dermatofitosis atípicas (tiña incógnita, onicomicosis invasivas), hasta infecciones invasivas graves como la aspergilosis cutánea

primaria, criptococosis diseminada y feohifomicosis. Clínicamente, estas infecciones profundas suelen presentarse de forma inespecífica como nódulos subcutáneos indoloros, gomas, abscesos que drenan material purulento o úlceras de bordes socavados.

Las infecciones bacterianas incluyen celulitis severas, infecciones estafilocócicas atípicas e infecciones por micobacterias no tuberculosas (como Mycobacterium marinum o Mycobacterium haemophilum), que frecuentemente se manifiestan como lesiones esporotricoides o nódulos eritemato-violáceos en las extremidades.

Reacciones cutáneas a fármacos

Los efectos adversos cutáneos de la medicación inmunosupresora son notables. La ciclosporina se asocia clásicamente con hipertrofia gingival inducida por el aumento del tejido conectivo, e hipertricosis difusa que puede resultar cosméticamente inaceptable para los pacientes. Los corticosteroides sistémicos inducen fragilidad capilar, púrpura, atrofia cutánea, estrías de distensión y acné esteroideo monomorfo. Los inhibidores de mTOR, como el sirolimus y el everolimus, presentan un perfil de toxicidad dermatológica particular caracterizado por estomatitis aftosa severa, erupciones acneiformes papulopustulosas, alteraciones ungueales, edema periférico y retraso en la cicatrización de heridas.

Diagnóstico

El diagnóstico temprano es el objetivo principal de la vigilancia dermatológica. El examen clínico debe ser meticuloso, abarcando toda la superficie corporal, incluyendo el cuero cabelludo, la cavidad oral, las regiones anogenitales y las uñas, bajo iluminación adecuada.

La dermatoscopia es una herramienta complementaria indispensable que mejora significativamente la precisión diagnóstica. En el carcinoma de células escamosas, la dermatoscopia permite identificar patrones vasculares polimorfos (vasos puntiformes, lineales irregulares o en horquilla), masas de queratina amorfa, círculos blancos perofoliculares y ulceración. La distinción dermatoscópica entre una verruga vulgar hipertrófica y un carcinoma escamoso verrucoso

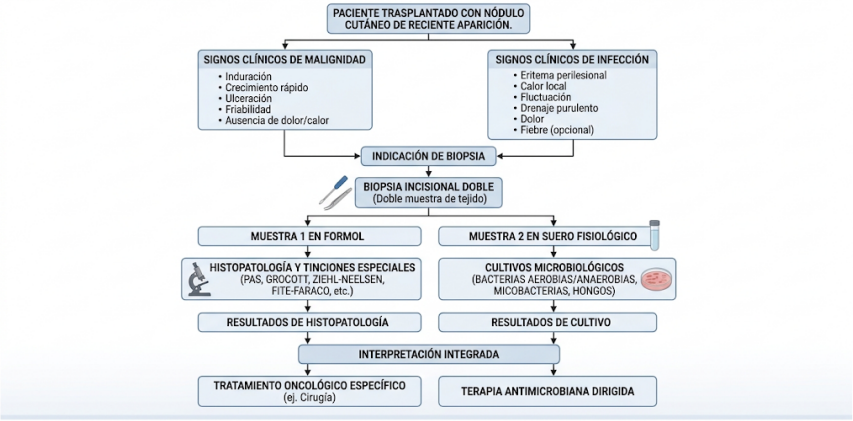
puede ser un desafío, pero la presencia de vasos polimorfos gruesos con halos blanquecinos sugiere firmemente malignidad.

El patrón de oro diagnóstico ante cualquier lesión sospechosa de malignidad o infección profunda en el paciente trasplantado es la biopsia cutánea. Dada la agresividad biológica de los tumores, el umbral para realizar una biopsia debe ser sumamente bajo. En casos de sospecha de cáncer de piel, el estudio histopatológico no solo confirma el diagnóstico, sino que evalúa parámetros pronósticos cruciales como el grado de diferenciación celular, el nivel de invasión (profundidad en milímetros o invasión de estructuras subcutáneas) y la presencia de invasión perineural o linfovascular, los cuales determinan la necesidad de radioterapia adyuvante o ampliación de márgenes.

Para el diagnóstico de infecciones, además del análisis histopatológico convencional con tinciones especiales (PAS, Grocott-Gomori, Ziehl-Neelsen, Fite-Faraco), es imperativo obtener muestras de tejido fresco o aspirados de lesiones nodulares para cultivo microbiológico exhaustivo (bacterias aerobias, anaerobias, micobacterias y hongos) y pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la identificación rápida de genomas virales o fúngicos.

Algoritmo de manejo del nódulo cutáneo en el paciente inmunosuprimido crónico.

FIGURA 1: ALGORITMO DE EVALUACIÓN Y ABORDAJE DE NÓDULOS CUTÁNEOS DE RECIENTE APARICIÓN EN EL PACIENTE TRASPLANTADO.



Diagnóstico diferencial

La inmunosupresión crónica altera las respuestas inflamatorias clásicas, lo que hace que enfermedades diferentes presenten morfologías similares. El diagnóstico diferencial debe ser amplio y estructurado.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de las dermatosis más relevantes en receptores de trasplante de órgano sólido.

Diagnóstico Principal	**Entidades Clínicas a Considerar (Diagnóstico Diferencial)**	**Claves Diagnósticas y Herramientas**
Carcinoma de Células Escamosas	Verruga vulgar hipertrófica, queratoacantoma, queratosis actínica hipertrófica, carcinoma verrucoso, amelanótico melanoma.	La biopsia incisional profunda es obligatoria. La dermatoscopia ayuda (vasos polimorfos vs. papilas con trombosis en verrugas).

Sarcoma de Kaposi	Angiomatosis bacilar, hemangioma, dermatofibroma hemosiderótico, acroangiodermatitis (pseudo-Kaposi), melanoma nodular.	Tinción inmunohistoquímica para LANA-1 (HHV-8) positiva en Kaposi. Tinción de Warthin-Starry para angiomatosis bacilar.
Micosis Profunda / Nódulo Subcutáneo	Infección por micobacterias atípicas, nocardiosis, forunculosis, paniculitis, linfoma cutáneo de células T/B, metástasis cutáneas.	Requisito de cultivo de tejido, PCR específica, y biopsia para visualización directa de microorganismos (Grocott, Ziehl-Neelsen).
Erupción Acneiforme (por mTOR)	Acné vulgar, foliculitis bacteriana o fúngica (Malassezia), rosácea papulopustulosa, erupción medicamentosa.	Antecedente de inicio de sirolimus/everolimus. Morfología monomorfa, ausencia de comedones, cultivos negativos.

Tratamiento

El abordaje terapéutico de las dermatosis en el paciente trasplantado exige un equilibrio delicado entre la curación de la afección cutánea y la preservación de la función del órgano injertado. El tratamiento debe ser individualizado e involucrar siempre al equipo de trasplantología.

Manejo del Cáncer de Piel No Melanoma

La piedra angular del tratamiento del carcinoma de células escamosas y basocelular es la extirpación quirúrgica completa con evaluación de márgenes. Debido al alto riesgo de invasión subclínica, la cirugía micrográfica de Mohs o la escisión con evaluación de márgenes periféricos y profundos completos (CCPDMA) son los tratamientos de elección para tumores ubicados en áreas de alto riesgo (cara, cuello, manos, pies, genitales), tumores recurrentes o aquellos con histología agresiva (pobremente diferenciados, invasión perineural mayor a 0.1 mm). Para tumores de bajo riesgo en tronco y extremidades, la escisión quirúrgica estándar con márgenes de seguridad amplios (4 a 6 mm) es aceptable.

La radioterapia adyuvante se reserva para casos con invasión perineural extensa, afectación ganglionar o cuando la cirugía curativa no es factible.

Tratamiento de la Cancerización de Campo

La cancerización de campo se refiere a la presencia de múltiples queratosis actínicas y daño actínico difuso en un área de piel fotoexpuesta. Su tratamiento agresivo previene la progresión a carcinoma invasivo. Las terapias tópicas de primera línea incluyen el 5-fluorouracilo al 5 % en crema (aplicado durante 2 a 4 semanas), el imiquimod al 5 % y el diclofenaco sódico al 3 % en gel de ácido hialurónico. La terapia fotodinámica con ácido aminolevulínico o metil aminolevulinato es altamente eficaz y permite tratar áreas extensas como el cuero cabelludo calvo, con excelentes resultados cosméticos y reducción significativa de las lesiones preneoplásicas.

Quimioprofilaxis y Modificación de la Inmunosupresión

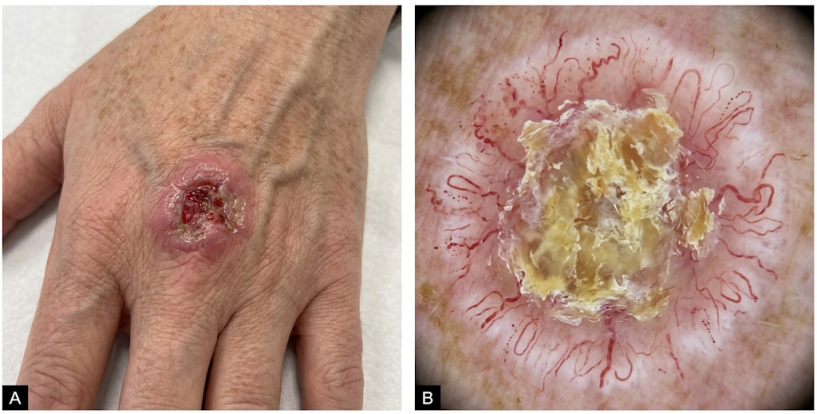
En pacientes con múltiples carcinomas de células escamosas (típicamente definidos como más de 5 a 10 tumores por año, o tumores de alto riesgo destructivos), se deben instaurar medidas sistémicas. Los retinoides sistémicos, específicamente la acitretina a dosis bajas (10 a 25 mg/día o 0.2-0.4 mg/kg/día), han demostrado reducir de manera estadísticamente significativa la incidencia de nuevos carcinomas escamosos. Su uso requiere monitoreo de perfil lipídico, función hepática y tolerancia mucocutánea.

La estrategia más impactante en oncología dermatológica de trasplantes es la reducción o modificación del régimen inmunosupresor. La transición de inhibidores de la calcineurina a inhibidores de mTOR (sirolimus o everolimus) ha demostrado, en múltiples ensayos clínicos controlados, una reducción superior al 50 % en la incidencia de nuevos carcinomas de células escamosas. Los inhibidores de mTOR poseen propiedades antineoplásicas intrínsecas al inhibir la proliferación celular inducida por factores de crecimiento y disminuir la angiogénesis tumoral.

Tabla 2. Principales intervenciones terapéuticas para el manejo y prevención del cáncer de piel no melanoma en pacientes trasplantados.

Estrategia Terapéutica	Indicación Principal	Dosis y Observaciones	Nivel de Evidencia / Recomendación
Cirugía Micrográfica de Mohs	CCE o CBC en áreas de alto riesgo (H del rostro), tumores recidivantes o con histología agresiva.	Resección por capas con control histológico del 100 % de los márgenes.	Fuerte / Alta evidencia
Terapia Fotodinámica	Cancerización de campo, queratosis actínicas múltiples en cara y cuero cabelludo.	Sesiones separadas por 2-4 semanas. Dolor local como efecto adverso limitante.	Fuerte / Alta evidencia
Acitretina Sistémica	Quimioprofilaxis en pacientes con >5-10 CCE por año o múltiples tumores agresivos.	10–25 mg/día. Requiere monitoreo hepático y lipídico. Efecto rebote al suspender.	Fuerte / Evidencia moderada
Conversión a inhibidores mTOR	Pacientes con cáncer de piel agresivo o múltiple (previo consenso con el equipo de trasplante).	Dosis ajustada por niveles valle en sangre (usualmente sirolimus 1-2 mg/día). Vigilar proteinuria y aftas.	Fuerte / Alta evidencia

Carcinoma de células escamosas de rápido crecimiento en paciente en tratamiento con tacrolimus. Nótese la atipia vascular en la evaluación dermatoscópica.



Poblaciones Especiales

Pacientes Pediátricos: El riesgo de cáncer de piel en la infancia postrasplante es significativamente menor en el corto plazo, pero el riesgo acumulativo a lo largo de su vida es exponencial. La intervención crítica es la fotoprotección estricta desde el primer día y la educación familiar. La patología dermatológica predominante en este grupo son las verrugas virales extensas. El manejo debe ser conservador, utilizando agentes queratolíticos (ácido salicílico), crioterapia o imiquimod tópico, reservando tratamientos destructivos o dolorosos para casos severos que afecten la funcionalidad.

Embarazo: Las receptoras de trasplante en edad fértil que logran un embarazo representan un desafío complejo. Los retinoides sistémicos (acitretina) son absolutamente teratogénicos y están contraindicados. El manejo de lesiones cutáneas debe priorizar intervenciones locales y quirúrgicas bajo anestesia local, postergando terapias sistémicas o de campo extensas hasta el período posparto.

Manejo de Infecciones

El tratamiento de las infecciones oportunistas requiere un enfoque microbiológico dirigido. Las micosis invasivas exigen terapia antifúngica sistémica prolongada (itraconazol, voriconazol o anfotericina B liposomal), debiendo monitorear estrictamente las interacciones farmacocinéticas a nivel del citocromo P450, ya que los azoles incrementan dramáticamente los niveles séricos de ciclosporina y tacrolimus, precipitando nefrotoxicidad. Las infecciones por micobacterias atípicas requieren terapia combinada (macrólidos, etambutol, rifamicinas) por periodos de 3 a 6 meses.

Pronóstico, complicaciones y seguimiento

El pronóstico dermatológico depende de la instauración de un programa de vigilancia estricto y de la estratificación del riesgo del paciente. El riesgo varía según el órgano trasplantado: los receptores de corazón y pulmón requieren mayores niveles de inmunosupresión y, por ende, presentan el mayor riesgo de neoplasias cutáneas. Los receptores de riñón presentan un riesgo intermedio, mientras que los de hígado tienen el riesgo más bajo, presumiblemente debido a que el hígado induce un estado de mayor tolerancia inmunológica, requiriendo dosis menores de inmunosupresión de mantenimiento.

Las complicaciones mayores derivan del retraso diagnóstico. El carcinoma de células escamosas en trasplantados presenta un riesgo de metástasis ganglionares del 5 al 8 %, en comparación con el 1 al 2 % en la población inmunocompetente. La invasión perineural puede provocar dolor neuropático severo, parálisis de nervios craneales y diseminación intracraneal si afecta territorios faciales de alto riesgo.

El seguimiento debe ser protocolizado. Todo paciente debe recibir educación exhaustiva sobre el autoexamen de la piel mensual, el uso de fotoprotectores de amplio espectro (FPS ≥50) aplicados de manera estricta y repetida, y el uso de ropa protectora.

Tabla 3. Algoritmo de estratificación del riesgo y frecuencia de vigilancia dermatológica en pacientes con trasplante de órgano sólido.

Estratificación de Riesgo	Perfil del Paciente	Frecuencia de Seguimiento Dermatológico Recomendada
Bajo Riesgo	Fototipo alto (IV-VI), sin daño actínico, edad menor a 50 años al momento del trasplante, sin historia de cáncer de piel.	Anual (comenzando 1-2 años postrasplante).
Riesgo Intermedio	Fototipo claro (I-III), daño actínico leve a moderado, queratosis actínicas ocasionales, trasplante renal o hepático.	Cada 6 a 12 meses.
Alto Riesgo	Historia personal de cáncer de piel previo, daño actínico severo, presencia de múltiples queratosis actínicas, trasplante de corazón/pulmón, más de 10 años postrasplante.	Cada 3 a 6 meses.
Riesgo Extremo	Múltiples CCE por año, historia de tumores agresivos o metastásicos, melanoma previo.	Cada 1 a 3 meses.

Fotografía corporal total y la dermatoscopia digital secuencial permiten la detección temprana de cambios sutiles en pacientes de alto riesgo.



Riesgos emergentes y perspectivas futuras

El panorama de la dermatología en pacientes trasplantados está en continua evolución, enfrentando nuevos retos terapéuticos y epidemiológicos.

Inhibidores de Puntos de Control Inmunitario (Inmunoterapia)

El desafío emergente más formidable en la actualidad es el uso de inhibidores de puntos de control inmunitario (anti-PD-1 como cemiplimab y pembrolizumab) para el tratamiento de carcinomas de células escamosas o melanomas localmente avanzados o metastásicos en pacientes trasplantados. Estos fármacos, al retirar los "frenos" del sistema inmunológico para reactivar la respuesta antitumoral, conllevan un riesgo extremadamente alto (estimado entre el 30 y el 40 %) de inducir el rechazo agudo y severo del injerto, a menudo refractario al tratamiento y que resulta en la pérdida del órgano. La decisión de utilizar esta terapia debe abordarse en comités de tumores multidisciplinarios, debatiendo el riesgo de mortalidad por el cáncer versus la morbilidad y mortalidad asociadas a la pérdida del órgano trasplantado (por ejemplo, iniciar diálisis en un paciente renal frente al colapso sistémico en un paciente con trasplante cardíaco).

Cambios Epidemiológicos y Terapias Novedosas

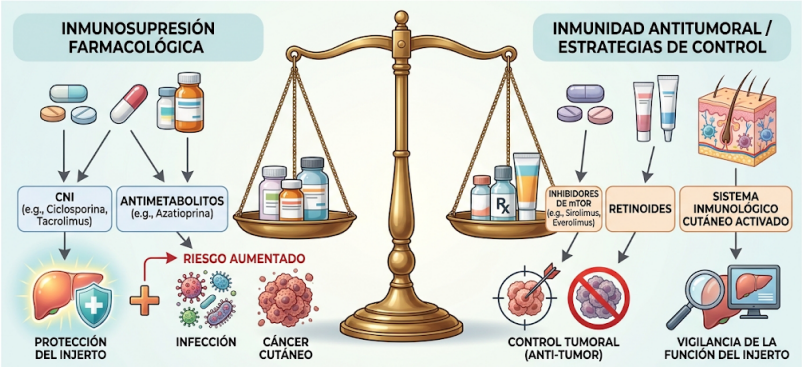
Las nuevas terapias biológicas dirigidas están modificando el pronóstico de enfermedades cutáneas inflamatorias en esta población. El uso del dupilumab para dermatitis atópica severa o secukinumab para psoriasis en pacientes trasplantados parece mostrar un perfil de seguridad prometedor sin aumentar drásticamente el riesgo de infecciones oportunistas, aunque los datos a largo plazo aún se encuentran en fase de recolección.

A nivel epidemiológico, el cambio climático y el agotamiento de la capa de ozono predicen un aumento continuo en la incidencia de patología actínica a nivel global. En regiones de Latinoamérica, el incremento de las temperaturas medias y la alteración de los ecosistemas están expandiendo las zonas endémicas de vectores y patógenos fúngicos, lo que presumiblemente aumentará la incidencia de leishmaniasis y micosis sistémicas en poblaciones inmunosuprimidas.

Inteligencia Artificial

La integración de sistemas de inteligencia artificial y aprendizaje profundo (deep learning) basados en el análisis de redes neuronales convolucionales promete revolucionar la vigilancia clínica. El desarrollo de aplicaciones móviles con algoritmos validados permitirá a los pacientes realizar un pre-triaje de sus propias lesiones desde el hogar, enviando alertas automáticas al dermatólogo tratante en caso de detectar alteraciones morfológicas compatibles con malignidad, optimizando así los intervalos de seguimiento y facilitando la telemedicina en regiones de difícil acceso.

El equilibrio terapéutico en el paciente trasplantado: protección del injerto versus prevención de la carcinogénesis cutánea.



Puntos clave para la práctica clínica

- **Vigilancia activa y sistemática:** El examen dermatológico completo, que incluye cuero cabelludo, mucosas y región anogenital, es obligatorio y debe integrarse de forma rutinaria en el seguimiento postrasplante, estratificando al paciente según su riesgo individual.
- **Carcinoma de células escamosas como amenaza vital:** En la población trasplantada, el CCE es mucho más frecuente, agresivo y con mayor potencial metastásico que en la población general; cualquier lesión hiperqueratósica, nodular o ulcerada de reciente aparición requiere biopsia sin demora.
- **Manejo multidisciplinario indispensable:** Las modificaciones del régimen inmunosupresor (como la reducción de dosis o la conversión a inhibidores de mTOR) deben consensuarse siempre con el equipo de trasplante para no comprometer la viabilidad del injerto.

- **Educación sobre fotoprotección:** La prevención primaria y secundaria mediante el uso estricto y continuo de fotoprotectores tópicos, ropa con factor de protección ultravioleta y la evitación del sol en horas pico es la medida más costo-efectiva a largo plazo.
- **Sospecha de infecciones inusuales:** Los patógenos oportunistas, incluyendo micobacterias atípicas y hongos sistémicos, a menudo se presentan con clínica indolente o atípica (nódulos subcutáneos, úlceras crónicas); es imperativo realizar cultivos de tejido y estudios moleculares (PCR).
- **Tratamiento precoz de la cancerización de campo:** No se debe esperar a la aparición de tumores invasivos. El uso proactivo de terapias de campo (5-fluorouracilo, imiquimod, terapia fotodinámica) en áreas de fotodaño severo previene la morbilidad quirúrgica futura.
- **Quimioprofilaxis estratificada:** En pacientes con desarrollo de múltiples carcinomas, la introducción de retinoides sistémicos (acitretina) ha demostrado ser una intervención farmacológica altamente eficaz para reducir el desarrollo de nuevas lesiones tumorales.

Bibliografía

1. Harwood CA, Proby CM, Inman GJ, Leigh IM. The Promise of Personalized Therapy for Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Transplant Recipients. Br J Dermatol. 2021;185(1):15-26.
2. O'Reilly Z, et al. European Dermatology Forum (EDF) and European Association of Dermato-Oncology (EADO) guidelines for the management of cutaneous squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37(5):890-905.
3. Crow LD, Jambusaria-Pahlajani A, Chung JV, et al. Initial skin cancer screening for solid organ transplant recipients in the United States: Delphi method development of expert consensus guidelines. Transpl Int. 2022;35:10243.
4. Lanz J, Bouwes Bavinck JN, Westhoin J, et al. Chemoprophylaxis with systemic retinoids in solid organ transplant recipients: a

systematic review and meta-analysis. JAMA Dermatol. 2021;157(12):1429-1436.
5. Seçkin D, Barete S, Euvrard S, et al. Primary cutaneous opportunistic infections in solid organ transplant recipients: a multicenter study of the European Skin Care in Organ Transplant Patients Network (SCOPE). J Am Acad Dermatol. 2022;86(1):123-131.
6. Chong AH, Wang K. Dermatologic management of pediatric solid organ transplant recipients: a comprehensive review. Pediatr Dermatol. 2023;40(2):215-224.
7. Ruiz-Camps I, Aguilar-Company J. Infecciones fúngicas invasivas en el paciente trasplantado: epidemiología y opciones terapéuticas en Latinoamérica. Rev Iberoam Micol. 2021;38(3):98-105.
8. Delyon J, Basset-Seguin N. Management of Advanced Merkel Cell Carcinoma in Immunosuppressed Patients. Am J Clin Dermatol. 2024;25(2):145-155.
9. Tetzlaff MT, Messina JL, Zager JS. The impact of the mTOR pathway in skin cancer pathogenesis and targeted therapy in immunosuppressed patients. Lancet Oncol. 2022;23(8):e365-e374.
10. Hanna SA, Al-Dawsari NA. Immune checkpoint inhibitors for advanced non-melanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: balancing cancer control and graft rejection. J Am Acad Dermatol. 2025;92(1):55-63.
11. Gonzalez H, et al. Consenso Latinoamericano de prevención y manejo del cáncer de piel no melanoma en pacientes trasplantados de órgano sólido. Actas Dermosifiliogr. 2022;113(6):534-546.
12. Hsieh CJ, et al. Artificial intelligence in dermatology: current applications in the monitoring of high-risk patients and solid organ transplant recipients. JEADV Clin Pract. 2026;5(1):22-30.

Daño cutáneo por vaping y nuevas adicciones

Sofia Darling López Flores

Introducción

La introducción de los sistemas electrónicos de administración de nicotina (SEAN) en el mercado global a principios de la década de 2000 supuso un cambio de paradigma en el consumo de tabaco y sustancias recreativas. Inicialmente comercializados como herramientas de reducción de daños y ayudas para la deshabituación tabáquica, estos dispositivos, coloquialmente conocidos como vaporizadores o *vapes*, han evolucionado rápidamente a través de múltiples generaciones tecnológicas, desde los primeros modelos similares a los cigarrillos convencionales (cigalikes) hasta los sistemas de cápsulas cerradas de alta potencia y los dispositivos desechables de un solo uso. Paralelamente, han surgido nuevas modalidades de consumo de nicotina sin humo, como las bolsas de nicotina oral sintética (pouches), que plantean nuevos retos diagnósticos y terapéuticos.

Para el dermatólogo clínico, esta transición epidemiológica representa un desafío emergente de gran relevancia. La piel y las mucosas constituyen las interfaces primarias de contacto directo con los aerosoles generados, los e-líquidos en estado líquido y los propios componentes mecánicos del dispositivo. A diferencia del tabaquismo tradicional, cuyos efectos deletéreos sobre el envejecimiento cutáneo, la cicatrización y el riesgo de carcinoma epidermoide están ampliamente documentados, el vapeo introduce una compleja mezcla de sustancias químicas inéditas en la práctica dermatológica habitual. El propilenglicol, la glicerina vegetal, una vasta matriz de agentes aromatizantes, y los metales pesados lixiviados de las resistencias térmicas interactúan con el tegumento induciendo desde reacciones de hipersensibilidad tipo IV hasta daño oxidativo celular.

La relevancia clínica de esta patología radica en el subdiagnóstico crónico. Los pacientes rara vez asocian sus exacerbaciones de acné, sus eccemas faciales o sus alteraciones en la mucosa oral con el uso de cigarrillos electrónicos, y los médicos de atención primaria a menudo omiten interrogar sobre el hábito de vapear. Por consiguiente, es imperativo que los especialistas en dermatología estén familiarizados con los fenotipos clínicos del daño cutáneo por vaping, no solo para proporcionar un tratamiento sintomático adecuado, sino para identificar el agente causal, educar al paciente y contribuir a la vigilancia epidemiológica de esta adicción en constante evolución.

Epidemiología

El uso de cigarrillos electrónicos ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial, con una penetración especialmente alarmante en la población adolescente y en adultos jóvenes. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, se estima que más de ochenta millones de personas son usuarias activas de SEAN en el mundo. El atractivo de estos productos entre los jóvenes se ve exacerbado por el diseño tecnológico de los dispositivos, la agresiva comercialización en redes sociales y la disponibilidad de miles de sabores sintéticos, que enmascaran la aspereza natural de la nicotina.

En América Latina, la situación epidemiológica es compleja y heterogénea debido a la disparidad en las regulaciones legislativas. Mientras que países como México, Argentina, Brasil y Colombia han implementado restricciones severas o prohibiciones totales sobre la importación y comercialización de SEAN, el mercado ilícito y el contrabando transfronterizo mantienen una prevalencia de uso elevada. Estudios epidemiológicos recientes en la región indican que entre el 15 % y el 20 % de los estudiantes universitarios han experimentado con cigarrillos electrónicos al menos una vez. La falta de control de calidad en los mercados informales latinoamericanos incrementa significativamente el riesgo de exposición a e-líquidos adulterados, altas concentraciones de metales pesados y baterías defectuosas, lo que se traduce en una mayor incidencia de

complicaciones dermatológicas agudas, como las quemaduras por explosión.

En cuanto a la epidemiología específica de las dermatosis asociadas al vapeo, la dermatitis de contacto alérgica (DCA) es la manifestación más frecuentemente reportada en la literatura. El propilenglicol, un componente ubicuo en los e-líquidos, fue declarado el Alérgeno del Año por la Sociedad Americana de Dermatitis de Contacto (ACDS) en 2018, en gran parte debido al aumento de sensibilizaciones relacionadas con productos tópicos y aerosoles de vapeo. Asimismo, se ha observado un incremento en la sensibilización al níquel y al cobalto en pacientes varones jóvenes sin antecedentes de uso de joyería de fantasía, cuyo origen se ha rastreado hasta las boquillas metálicas y las bobinas de los vaporizadores.

Etiopatogenia y fisiopatología

La etiopatogenia del daño cutáneo y mucoso por vaping es multifactorial y difiere sustancialmente de la del tabaquismo combustible. El proceso se fundamenta en la interacción de la piel y las mucosas con los tres componentes principales del proceso de vapeo: el e-líquido y sus productos de degradación térmica, los metales estructurales del dispositivo y el trauma físico/mecánico.

Los e-líquidos consisten predominantemente en una base de propilenglicol (PG) y glicerina vegetal (VG), a la cual se añaden nicotina (en forma de base libre o sales de nicotina) y aromatizantes. Cuando esta mezcla se calienta a temperaturas que oscilan entre los 200 °C y los 250 °C en la cámara del atomizador, se genera un aerosol. Sin embargo, el estrés térmico induce la pirólisis de la glicerina y el propilenglicol, generando compuestos carbonílicos altamente reactivos, como el formaldehído, el acetaldehído y la acroleína. Estos aldehídos son potentes irritantes de las mucosas y reconocidos agentes prooxidantes. A nivel celular, la exposición a estos aerosoles induce un estado de estrés oxidativo en los queratinocitos y fibroblastos dérmicos, mediado por la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Este desequilibrio redox activa vías de señalización proinflamatorias,

como el factor nuclear kappa B (NF-κB), lo que resulta en la liberación de citocinas como IL-1 alfa, IL-6 y TNF-alfa, promoviendo la inflamación tisular, la degradación del colágeno y la alteración de la barrera epidérmica.

La dermatitis de contacto alérgica se desarrolla a través de una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado (tipo IV) mediada por células T. El propilenglicol actúa como un hapteno que penetra la barrera cutánea, se une a proteínas portadoras y es presentado por las células de Langerhans a los linfocitos T en los ganglios linfáticos regionales. En reexposiciones posteriores a los aerosoles o al líquido derramado, los linfocitos T memoria desencadenan una respuesta inflamatoria eccematosa. Los aromatizantes artificiales desempeñan un papel patogénico crucial; aldehídos aromáticos como el cinamaldehído (sabor a canela), la vainillina y el alcohol bencílico son potentes sensibilizantes cutáneos.

Adicionalmente, las resistencias metálicas (coils) encargadas de calentar el líquido están fabricadas habitualmente con aleaciones de níquel, cromo, cobalto, titanio o acero inoxidable. El calentamiento repetido y la acidez de algunos e-líquidos provocan la lixiviación de iones metálicos que son aerosolizados y depositados directamente sobre la mucosa oral y la piel perioral de los usuarios. En pacientes previamente sensibilizados, estas concentraciones son suficientes para desencadenar brotes severos de dermatitis de contacto sistémica o localizada.

Finalmente, la nicotina, aunque no es un sensibilizante frecuente, ejerce efectos farmacológicos directos sobre la microcirculación cutánea. Su unión a los receptores nicotínicos de acetilcolina en las células endoteliales induce vasoconstricción periférica sostenida, hipoxia tisular localizada y alteraciones en la proliferación de macrófagos y fibroblastos, comprometiendo gravemente los procesos de cicatrización de heridas y aumentando la susceptibilidad a infecciones cutáneas.

Manifestaciones clínicas y variantes

El espectro clínico de las enfermedades cutáneas y mucosas inducidas por el vapeo es amplio y a menudo simula dermatosis comunes, lo que dificulta el diagnóstico inicial. Las manifestaciones pueden clasificarse en patología por contacto, alteraciones de la mucosa oral, exacerbación de dermatosis inflamatorias y trauma térmico.

La dermatitis de contacto, tanto irritativa como alérgica, es el motivo de consulta más frecuente. Clínicamente, se presenta como un eccema subagudo o crónico caracterizado por eritema, descamación, fisuración y prurito intenso. La topografía de las lesiones es la clave diagnóstica. La afectación de la región perioral, los labios (queilitis descamativa) y la zona de la barba es típica debido al depósito directo del vapor condensado. También es frecuente observar eccema dishidrótico o dermatitis de contacto en los pulgares, el dedo índice y las palmas de las manos de la mano dominante, originada por el contacto constante con el dispositivo metálico y por derrames accidentales del e-líquido al recargar los cartuchos. Una variante particular es la dermatitis eccematosa en la cara anterior de los muslos (similar a la dermatitis del pañal por contacto en lactantes), producida por la fuga de e-líquido de los vaporizadores guardados en los bolsillos del pantalón, un fenómeno que los pacientes a menudo describen como "vape pocket leak".

En la mucosa oral, la exposición térmica y química crónica produce alteraciones significativas. La estomatitis nicotínica, clásicamente vista en fumadores de pipa, se observa ahora en vapeadores empedernidos, manifestándose como pápulas umbilicadas blanquecinas en el paladar duro con un punto central eritematoso que corresponde a conductos salivales inflamados. Otros hallazgos incluyen leucoplasia oral, xerostomía severa secundaria a las propiedades higroscópicas del propilenglicol, y la lengua vellosa negra. Los pacientes también relatan el síndrome de la "lengua de vapeador" (vaper's tongue), una condición caracterizada por la pérdida temporal de la sensación gustativa y glosodinia (ardor lingual), atribuida a la irritación química directa sobre las papilas gustativas y a la desecación mucosa.

Se ha documentado un empeoramiento notable de dermatosis faciales preexistentes. El "acné del vapeador" se postula como una exacerbación del acné vulgar o de la rosácea papulopustulosa en áreas expuestas al vapor. La alteración del microbioma cutáneo, el daño a la barrera epidérmica por los aldehídos y la oclusión parcial producida por la glicerina vegetal depositada en la cara favorecen la inflamación del folículo pilosebáceo.

Las quemaduras térmicas secundarias a la explosión espontánea de las baterías de iones de litio representan la manifestación aguda más devastadora. Estas explosiones, denominadas "fugas térmicas", ocurren cuando la batería se sobrecalienta, provocando una deflagración inmediata. Clínicamente, se presentan como quemaduras de segundo y tercer grado, acompañadas frecuentemente de laceraciones, pérdida de tejido, amputaciones traumáticas de falanges y un profuso tatuaje traumático de la piel por la incrustación de fragmentos metálicos y plásticos del dispositivo. Las zonas más afectadas son la región facial, los muslos y las manos.

Queilitis y dermatitis perioral eccematosa inducida por el uso continuo de cigarrillo electrónico.



Diagnóstico

El diagnóstico de las dermatosis asociadas al vapeo es fundamentalmente clínico, apoyado por una anamnesis exhaustiva e intencionada. Es crucial que el médico interrogue específicamente sobre el uso de cigarrillos electrónicos, dispositivos tipo pod (como JUUL o similares), marcas utilizadas, sabores preferidos, frecuencia de uso y si el paciente recarga manualmente los líquidos o repara sus propias resistencias térmicas (práctica conocida como *dripping* o *building*).

Las pruebas epicutáneas (Patch Test) constituyen el patrón oro para el diagnóstico de la dermatitis de contacto alérgica asociada al vapeo. Además de la serie estándar, es imprescindible utilizar una serie específica que incluya propilenglicol (generalmente testeado al 30 % en solución acuosa), metales (sulfato de níquel, cloruro de cobalto, dicromato de potasio) y una batería extensa de aromatizantes (bálsamo de Perú, cinamaldehído, vainillina, mentol). En casos

seleccionados, se puede realizar la prueba de aplicación abierta repetida (ROAT) con el propio e-líquido del paciente, teniendo precaución de no usar líquidos con altas concentraciones de nicotina pura debido al riesgo teórico de toxicidad sistémica por absorción percutánea aguda.

El examen dermatoscópico puede ser útil en la evaluación de lesiones orales, permitiendo diferenciar una hiperqueratosis reactiva (como la estomatitis nicotínica, que muestra capilares puntiformes rodeados de halos blanquecinos) de lesiones potencialmente malignas.

La evaluación histopatológica mediante biopsia cutánea o mucosa se reserva para casos atípicos, lesiones orales persistentes con sospecha de displasia (leucoplasia refractaria), o para el desbridamiento y evaluación de profundidad en las quemaduras térmicas. En la dermatitis de contacto, la histología mostrará espongiosis epidérmica inespecífica con un infiltrado linfohistiocítico dérmico perivascular y presencia variable de eosinófilos.

Lectura positiva de pruebas epicutáneas confirmando sensibilización a componentes de e-líquidos y metales del atomizador.

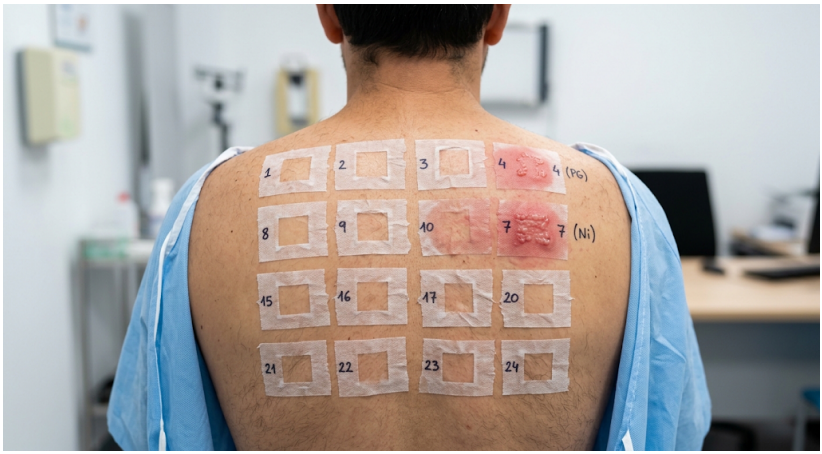


Tabla 1: Principales alérgenos en dispositivos de vapeo y su relevancia clínica

Componente	Fuente en el dispositivo	Presentación clínica típica	Reactividad cruzada y observaciones
Propilenglicol	Base del e-líquido (humectante)	Dermatitis perioral, queilitis, eccema en manos	Alérgeno del Año (ACDS 2018). Puede dar falsos negativos en pruebas epicutáneas.
Níquel y Cobalto	Bobinas de calentamiento, carcasas	Eccema perioral, dishidrosis palmar, estomatitis	Mayor liberación a altos voltajes o en bobinas desgastadas y oxidadas.
Cinamaldehído	Saborizante (canela, repostería)	Eritema oral, glosodinia, queilitis angular	Fuerte sensibilizante. Reacción cruzada con el Bálsamo de Perú.
Mentol y derivados	Saborizante (menta, efecto "hielo")	Sensación de ardor crónico, xerostomía, eccema	Utilizado para enmascarar la irritación en pulmones; altamente irritante en piel.
Bencilo / Vainillina	Saborizante (vainilla, postres)	Dermatitis de contacto facial	Comunes en e-líquidos dulces, muy populares entre adolescentes.

Diagnóstico diferencial

La mimetización de estas entidades clínicas exige un abordaje metódico para excluir patologías cutáneas de diversa índole. El eritema y la descamación perioral deben diferenciarse cuidadosamente de dermatosis primarias o infecciones localizadas, tal como se detalla en la Tabla 2.

Tabla 2: Diagnóstico diferencial de lesiones periorales y faciales asociadas al vapeo

Entidad Clínica	Características distintivas frente a daño por vaping
Dermatitis Perioral Clásica	Presencia de micropápulas y micropústulas eritematosas que respetan un halo claro alrededor del borde bermellón. Generalmente asociada al uso previo de corticosteroides tópicos fluorados, sin relación cronológica con el inicio del vapeo.
Queilitis Atópica	Antecedentes personales de atopia (asma, rinitis). Afecta predominantemente a la infancia y se asocia con eccema en pliegues flexurales. La clínica por vaping puede superponerse o exacerbar esta condición.
Infección por Herpes Simple	Vesículas agrupadas sobre base eritematosa de aparición abrupta, precedidas de pródromos (quemazón, hormigueo). Curso autolimitado (7-10 días) frente a la cronicidad del daño químico del vapor.
Queilitis Angular / Candidiasis	Fisuración confinada a las comisuras labiales. Asociada a maceración, deficiencias vitamínicas o pérdida de dimensión vertical dental. Sin embargo, la xerostomía por vapeo puede predisponer a sobreinfección candidiásica secundaria.

Liquen Plano Oral	Estrías reticulares blanquecinas (estrías de Wickham) clásicas en la mucosa yugal, a menudo acompañadas de lesiones cutáneas violáceas pruriginosas. Etiología autoinmune, no relacionada primariamente con irritantes térmicos.

Tratamiento

El manejo terapéutico requiere un enfoque multidimensional y adaptado a la severidad clínica, centrado en la eliminación del factor causal, el control del proceso inflamatorio y la restauración de la barrera cutánea-mucosa.

Primera línea y abordaje general

La piedra angular del tratamiento para cualquier manifestación inducida por el vapeo es la evitación estricta del agente causal. En el caso de DCA, si el paciente no puede o no desea abandonar el hábito, se recomienda cambiar a dispositivos libres de metales o usar e-líquidos con base 100 % de glicerina vegetal, evitando los sabores sintéticos complejos y el propilenglicol.

Para el manejo agudo de la dermatitis eccematosa, los corticosteroides tópicos de baja a mediana potencia (por ejemplo, desonida al 0.05 % o furoato de mometasona al 0.1 %) son el tratamiento de primera línea, aplicados durante períodos cortos (1 a 2 semanas) para evitar atrofia cutánea en áreas sensibles como la cara.

Alternativas y mantenimiento

Para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo y para el control de la inflamación sin los efectos secundarios de los esteroides, los inhibidores tópicos de la calcineurina, como el tacrolimus en pomada al 0.03 % o 0.1 %, o el pimecrolimus en crema al 1 %, constituyen excelentes alternativas, especialmente útiles en la región perioral y los párpados. La reparación de la función barrera es mandatoria; se deben prescribir emolientes ricos en ceramidas, ácidos grasos libres y colesterol, aplicados múltiples veces al día. Para la sequedad y las lesiones orales menores, es imperativa una higiene bucal rigurosa,

abundante hidratación sistémica y el uso de sustitutos salivales para combatir la xerostomía inducida por los glicoles.

Patrón dermatoscópico clásico de estomatitis nicotínica reactiva al calor y aerosoles químicos del cigarrillo electrónico.



Manejo de casos refractarios y quemaduras

En dermatitis severas o casos refractarios, se puede requerir el uso de corticosteroides orales en pauta descendente corta (prednisona 0.5 mg/kg/día por 7 a 14 días) o fototerapia.

Las quemaduras por explosión de baterías requieren un manejo quirúrgico de urgencia que excede el ámbito ambulatorio. Las pautas incluyen irrigación profusa, desbridamiento del tejido necrótico, extracción de fragmentos incrustados (para prevenir tatuajes traumáticos permanentes y toxicidad por litio), profilaxis antitetánica e injertos cutáneos en defectos de espesor total.

Poblaciones especiales

- **Pediatría y adolescentes:** El abordaje debe incorporar necesariamente apoyo psicológico y terapia cognitivo-conductual para la deshabituación de la nicotina. El uso de inhibidores de calcineurina tópicos está aprobado en

mayores de 2 años, pero los corticosteroides deben usarse con extrema cautela.

- **Embarazo:** El vapeo está totalmente contraindicado. Para el manejo de dermatitis previas exacerbadas durante la gestación, los esteroides tópicos de baja potencia y la vaselina pura como emoliente son los enfoques más seguros (Categoría C).
- **Pacientes inmunosuprimidos:** Tienen un riesgo incrementado de infecciones bacterianas secundarias (impétigo) sobre el eccema perioral, por lo que a menudo requieren antibioterapia tópica concurrente (mupirocina o ácido fusídico).

Tabla 3: Esquema terapéutico escalonado para dermatitis de contacto por vaping

Nivel de Severidad	Abordaje Terapéutico Recomendado	Dosis / Frecuencia	Nivel de Evidencia
Leve	Emolientes reparadores + Cese de exposición causal	Aplicación frecuente (≥ 3 veces/día)	Fuerte / Recomendación 1A
Moderado (Fase aguda)	Corticosteroides tópicos baja/ media potencia (ej. Hidrocortisona 1 % o Desonida 0.05 %)	2 veces al día por máximo 7-14 días	Fuerte / Recomendación 1A
Moderado (Mantenimiento)	Inhibidores de calcineurina (Tacrolimus 0.1 % o Pimecrolimus 1 %)	2 veces al día hasta remisión, luego proactivo intermitente	Moderado / Recomendación 1B
Severo / Refractario	Corticoide sistémico (Prednisona) o terapias sistémicas ahorradoras	0.5 - 1 mg/kg/día (pauta corta 7-14 días)	Moderado / Recomendación 2C

Pronóstico, complicaciones y seguimiento

El pronóstico de las alteraciones mucocutáneas superficiales asociadas al vapeo es generalmente favorable si se logra identificar y retirar oportunamente el alérgeno o irritante. La resolución del eccema perioral y la recuperación de las papilas gustativas en el síndrome de la lengua del vapeador suelen completarse en un plazo

de 2 a 4 semanas post-cesación. Sin embargo, en pacientes con adicción severa a la nicotina que continúan la exposición, la evolución natural hacia la cronicidad es inevitable, culminando en liquenificación de la piel, discromía residual postinflamatoria severa (particularmente en fototipos IV-VI) y deterioro permanente de la calidad de vida.

Las complicaciones varían según el mecanismo de daño. Las quemaduras por explosión conllevan morbilidad severa a largo plazo, incluyendo cicatrices hipertróficas, queloides, contracturas faciales y daño a estructuras nobles (visión, nervios faciales). Una complicación mucosa emergente es la candidiasis oral crónica favorecida por la xerostomía persistente y los cambios en el pH salival inducidos por los aromatizantes ácidos.

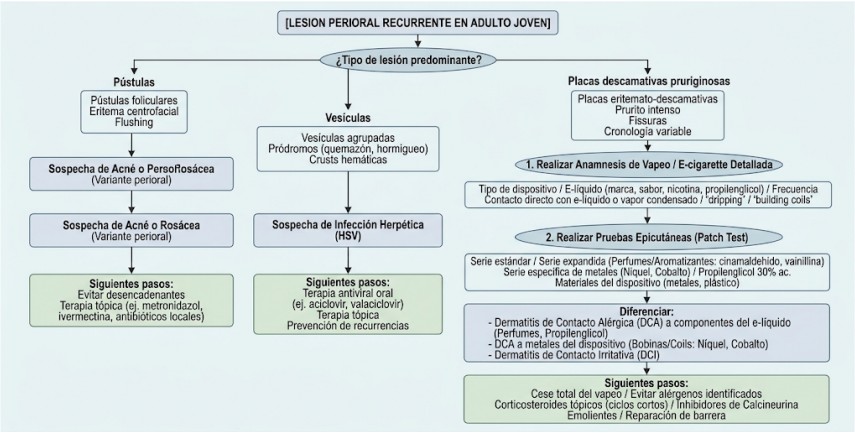
A largo plazo, la incógnita clínica más crítica es el riesgo de transformación maligna. Si bien los aerosoles de e-líquidos contienen menores concentraciones de carcinógenos primarios en comparación con el humo de tabaco, la exposición continua a aldehídos citotóxicos y metales pesados como el cadmio y el cromo posee un potencial mutagénico teórico en la mucosa oral. El seguimiento clínico estrecho de la leucoplasia oral en vapeadores crónicos es obligatorio.

Tabla 4: Algoritmo de seguimiento clínico del paciente vapeador con patología cutánea

Fase de seguimiento	**Evaluación Clínica**	**Acciones e Intervenciones**
Visita Inicial (Día 0)	Diagnóstico clínico, evaluación de severidad, anamnesis del tipo de dispositivo.	Educar sobre riesgos, iniciar tratamiento tópico, prescribir emolientes. Considerar Patch Test si hay sospecha de alergia de contacto.
Control a Corto Plazo (2-4 semanas)	Evaluar respuesta a esteroides/inhibidores de calcineurina. Monitorear adherencia.	Si hay resolución: transición a mantenimiento proactivo. Si no hay mejora: revisar técnica de aplicación, programar Patch Test o revaluar diagnóstico.
Control a Medio Plazo (3-6 meses)	Monitoreo de recidivas, evaluación de la mucosa oral y dental.	Valorar necesidad de biopsia si persisten lesiones orales crónicas blanquecinas o ulceradas. Remisión a cesación tabáquica.

Control Anual	Examen completo de mucosas y piel perioral, evaluación de cicatrices por quemaduras pasadas.	Tamizaje de lesiones premalignas en mucosa oral. Manejo multidisciplinario con odontología.

Algoritmo diagnóstico diferencial y toma de decisiones para dermatosis faciales asociadas al vapeo.



Riesgos emergentes y perspectivas futuras

El horizonte de la dermatología toxicológica asociada al vapeo se expande a un ritmo alarmante, impulsado por la innovación irrestricta de la industria tabacalera y de alternativas químicas. Un riesgo emergente de suma preocupación es la introducción de agentes refrigerantes sintéticos como el WS-3 y WS-23, que sustituyen al mentol tradicional. Estos compuestos químicos, creados originalmente para la industria de la refrigeración y productos de afeitado, proporcionan una sensación de frío intenso en las mucosas que anula el reflejo de la tos, facilitando inhalaciones más profundas y prolongadas. Su perfil toxicológico cutáneo es pobremente comprendido, pero se han comenzado a reportar casos de parestesias orofaciales severas e irritación crónica de mucosas.

Asimismo, la intersección entre el vapeo de nicotina y el vapeo de cannabinoides sintéticos, resinas de tetrahidrocannabinol (THC) y aceites vehiculizadores como el acetato de vitamina E (implicado causalmente en la lesión pulmonar asociada al cigarrillo electrónico - EVALI) plantea nuevos interrogantes. Las formulaciones de cannabis vapeado emplean terpenos exógenos (como limoneno y linalol) altamente concentrados para imitar perfiles de sabor, los cuales son alérgenos de contacto primarios de categoría A, sugiriendo que veremos un incremento masivo en DCA aerotransportada.

Otra tendencia preocupante es el auge de las bolsas de nicotina (nicotine pouches, p. ej., Zyn). Aunque no implican vapeo per se, son la evolución directa de esta industria hacia el consumo de nicotina "sin humo y sin vapor". Estas bolsas se colocan bajo el labio superior y causan irritación directa de la mucosa alveolar, recesión gingival y desprendimiento epitelial localizado debido al pH extremadamente alcalino necesario para la absorción de la nicotina sintética. El dermatólogo deberá integrar el examen de estas áreas anatómicas en su rutina de revisión de la mucosa oral.

Frente a la rápida mutación de estos dispositivos, el futuro de la dermatología requerirá una vigilancia clínica colaborativa, la estandarización de nuevas baterías de pruebas epicutáneas específicas para e-líquidos contemporáneos y una participación más activa de las sociedades médicas en el diseño de políticas públicas que restrinjan los aromatizantes y estandaricen los materiales de manufactura para mitigar el impacto en la salud tegumentaria.

Puntos clave para la práctica clínica

- La prevalencia del vapeo requiere que el interrogatorio sobre el uso de cigarrillos electrónicos y nuevas adicciones sea mandatorio y estructurado en la historia clínica dermatológica rutinaria.
- El propilenglicol, la glicerina vegetal, los aromatizantes sintéticos (como cinamaldehído) y los metales lixiviados (níquel y cobalto) son los principales agentes etiológicos de la dermatitis de contacto alérgica e irritativa por vaping.

- Ante pacientes, especialmente jóvenes, con eccemas crónicos recalcitrantes en la región perioral, el área de la barba o la mano dominante, se debe sospechar siempre de DCA inducida por el uso de vaporizadores.
- Las pruebas epicutáneas (Patch Test) son esenciales; deben incluir obligatoriamente el propilenglicol, series de fragancias expandidas y metales pesados para evitar falsos negativos en el diagnóstico etiológico.
- Las lesiones orales inducidas por la irritación térmica y química, como la estomatitis, la leucoplasia y el síndrome de xerostomía crónica, demandan seguimiento a largo plazo para monitorizar potenciales alteraciones displásicas celulares.
- El manejo terapéutico de primera línea se basa inexorablemente en el cese de la exposición al e-líquido y dispositivo causal, complementado con corticosteroides tópicos de curso corto, inhibidores de calcineurina y la restauración intensiva de la barrera cutánea.

Bibliografía

1. Ortenzio M, Wassef C. Cutaneous and oral manifestations of electronic cigarette use. J Am Acad Dermatol. 2021;85(4):1042-1049. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.12.067.
2. American Contact Dermatitis Society. Propylene glycol: Allergen of the Year 2018. Dermatitis. 2018;29(1):2-5. DOI: 10.1097/DER.0000000000000315.
3. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic 2021: addressing new and emerging products. Geneva: World Health Organization; 2021. PMID.
4. Boakye MAC, et al. Electronic cigarette use and associated dermatologic conditions: A systematic review. JAAD Int. 2022;9:110-120. DOI: 10.1016/j.jdin.2022.08.006.
5. Farsalinos KE, Voudris V, Poulas K. Are metals emitted from electronic cigarettes a reason for health concern? A risk-assessment analysis of currently available literature. Int J Environ Res Public Health. 2015;12(5):5215-5232. DOI: 10.3390/ijerph120505215.

6. Bhatta DN, Glantz SA. Electronic cigarette use and myocardial infarction among adults in the US Population Assessment of Tobacco and Health. Am J Prev Med. 2019;57(4):456-466. [Referencia contextual epidemiológica] DOI: 10.1016/j.amepre.2019.06.012.
7. Holliday R, Chapple ILC, et al. Electronic cigarettes and oral health. J Dent Res. 2021;100(9):906-913. DOI: 10.1177/00220345211002116.
8. Ramirez A, Fernandez-Gonzalez R, et al. Contact allergy to electronic cigarettes: A systematic review. Contact Dermatitis. 2020;83(5):343-352. DOI: 10.1111/cod.13600.
9. Jones RT, et al. Vaping-induced facial burns and traumatic injuries: A growing public health threat. Burns. 2019;45(3):702-710. DOI: 10.1016/j.burns.2018.11.002.
10. Wambier CG, et al. E-cigarette explosions and the dermatologist: Managing cutaneous burns and trauma. JAMA Dermatol. 2020;156(1):101-102. DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.2882.
11. Nguyen MT, et al. Exacerbation of acne and rosacea by electronic cigarettes: Pathophysiological mechanisms and clinical evidence. Br J Dermatol. 2022;186(2):330-336. DOI: 10.1111/bjd.20780.
12. Chaffee BW, et al. Nicotine pouches and new oral smokeless tobacco products: Mucosal effects and dermatological implications. Oral Dis. 2023;29(6):2101-2108. [verificar fuente]. DOI: 10.1111/odi.14081.

Dermatología del paciente geriátrico polimedicado

Daniela Monserrath Moreano Carrascal

Introducción y relevancia clínica

La transición demográfica mundial ha consolidado a la población geriátrica (individuos ≥ 65 años) como el segmento de más rápido crecimiento. En este contexto, la coexistencia de múltiples enfermedades crónicas —tales como hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatías, artrosis y síndromes neurodegenerativos— hace que la prescripción de múltiples fármacos sea una necesidad clínica frecuente. La polifarmacia, definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el uso concurrente de cinco o más medicamentos, se ha convertido en la norma más que en la excepción en este grupo etario.

Desde la perspectiva dermatológica, la polifarmacia tiene un impacto profundo y bidireccional. Por un lado, la suma de medicamentos multiplica exponencialmente el riesgo de interacciones farmacológicas y de reacciones cutáneas adversas a medicamentos (RCAM), coloquialmente conocidas como toxicodermias. Por otro lado, la piel del adulto mayor presenta una serie de modificaciones fisiológicas que la hacen intrínsecamente más vulnerable a agresiones externas e internas. La atrofia epidérmica, el aplanamiento de la unión dermoepidérmica, la disminución en la producción de lípidos del estrato córneo y el declive en la función inmunológica cutánea (inmunosenescencia) crean un terreno predispuesto para el desarrollo de patologías severas.

La relevancia clínica de este tema radica en que las RCAM en el anciano suelen tener una presentación atípica, un diagnóstico tardío y un pronóstico significativamente peor en comparación con adultos jóvenes. La morbilidad asociada a una reacción medicamentosa grave en un paciente de 80 años con reserva fisiológica disminuida

puede precipitar una cascada de eventos adversos (descompensación hemodinámica, infecciones nosocomiales, delirium) que frecuentemente culminan en mortalidad. Por lo tanto, el dermatólogo debe poseer un alto índice de sospecha clínica, dominar las herramientas de farmacovigilancia y liderar estrategias de desprescripción racional en conjunto con geriatras y médicos internistas.

Epidemiología

La magnitud del problema de la polifarmacia es asombrosa. Estudios globales estiman que entre el 40 % y el 60 % de los adultos mayores que viven en la comunidad consumen cinco o más medicamentos diarios, y esta cifra asciende a más del 80 % en pacientes institucionalizados en centros de cuidados prolongados.

En América Latina, la situación es igualmente alarmante. Datos derivados del estudio Salud, Bienestar y Envejecimiento (SABE), así como de investigaciones epidemiológicas recientes en países como México, Colombia y Brasil, revelan que la prevalencia de polifarmacia en adultos mayores oscila entre el 35 % y el 55 %. Además, el fenómeno de la automedicación (particularmente con antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y remedios herbolarios) añade una capa de complejidad que a menudo no se registra en las historias clínicas convencionales.

Las reacciones adversas a medicamentos representan aproximadamente entre el 3 % y el 6 % de todas las admisiones hospitalarias en ancianos, y las manifestaciones cutáneas constituyen hasta el 30 % de estas reacciones. La incidencia de RCAM graves, como el Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), aumenta con la edad. Mientras que la incidencia global del SSJ/NET es de 1 a 2 casos por millón de habitantes por año, en la población mayor de 70 años esta cifra puede triplicarse, en gran medida debido a la exposición masiva a fármacos de alto riesgo (antibióticos, anticonvulsivantes, alopurinol y AINEs). Asimismo, el penfigoide ampollar, la enfermedad ampollar autoinmune más común en ancianos, ha duplicado su incidencia en

la última década, un fenómeno fuertemente correlacionado con el uso creciente de inhibidores de la DPP-4 (gliptinas) para el manejo de la diabetes tipo 2.

Etiopatogenia y fisiopatología

La etiopatogenia de las toxicodermias en el paciente geriátrico polimedicado se sustenta en la interacción de tres pilares fundamentales: los cambios farmacocinéticos/farmacodinámicos asociados a la edad, la alteración del sistema inmunológico y la vulnerabilidad intrínseca de la barrera cutánea.

Cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos

El envejecimiento se acompaña de una disminución progresiva en la función de los órganos encargados del metabolismo y la excreción de fármacos.

- **Absorción y Distribución:** La disminución del agua corporal total y el incremento proporcional de la masa grasa provocan que los fármacos hidrosolubles (como el litio) alcancen mayores concentraciones plasmáticas, mientras que los fármacos liposolubles (como las benzodiazepinas o ciertos psicotrópicos) tengan un volumen de distribución aumentado y una vida media prolongada.
- **Metabolismo Hepático:** El flujo sanguíneo hepático disminuye entre un 20 % y un 40 % en la vejez, lo que reduce el aclaramiento de fármacos que sufren metabolismo de primer paso. Las enzimas del sistema citocromo P450 (CYP450) presentan una actividad preservada pero altamente susceptible a inhibición o inducción competitiva debido a la polifarmacia.
- **Excreción Renal:** La tasa de filtración glomerular disminuye progresivamente (hasta un 10 % por década después de los 50 años). Fármacos como el alopurinol —principal causa de SSJ/NET en ancianos— o el metotrexato dependen de la excreción renal; si la dosis no se ajusta al aclaramiento de creatinina, los metabolitos tóxicos se acumulan rápidamente, desencadenando respuestas inmunes

severas.

Inmunosenescencia e hipersensibilidad retardada

El envejecimiento del sistema inmune se caracteriza por una paradoja: existe una deficiencia en la respuesta adaptativa frente a nuevos antígenos (lo que explica la susceptibilidad a infecciones), pero paradójicamente hay un estado proinflamatorio crónico de bajo grado conocido como *inflammaging*, junto con una pérdida de la tolerancia a autoantígenos. La mayoría de las RCAM (exantemas, DRESS, SSJ/NET) son reacciones de hipersensibilidad tipo IV (mediadas por células T). En el anciano, la expansión clonal de células T de memoria frente a complejos fármaco-péptido-HLA puede ser aberrante, generando daño tisular masivo mediado por perforina, granzima B y granulisina.

Disfunción de la barrera cutánea

La piel senil presenta una reducción en la hidratación del estrato córneo, disminución de lípidos epidérmicos (ceramidas) y una reparación de barrera enlentecida. Fármacos como los diuréticos, estatinas y antiandrógenos exacerban drásticamente la xerosis fisiológica, promoviendo microfisuras que facilitan la penetración de alérgenos de contacto y la liberación de citocinas pruriginosas (TSLP, IL-31), lo que lleva al ciclo prurito-rascado y eccematización secundaria.

Manifestaciones clínicas y variantes

El espectro clínico de las dermatosis inducidas por fármacos en el anciano es vasto. A continuación, se detallan las entidades de mayor relevancia geriátrica.

Exantemas Maculopapulares (MPE)

Representan más del 90 % de todas las RCAM. En el anciano, suelen presentarse de 4 a 14 días tras el inicio del fármaco (frecuentemente penicilinas, cefalosporinas, sulfamidas o antiepilépticos). Clínicamente, inician en el tronco y se diseminan de forma centrífuga y simétrica. A diferencia de los jóvenes, en el anciano la

resolución suele dejar una hiperpigmentación postinflamatoria prolongada y descamación furfurácea persistente.

Prurito y Xerosis Inducida por Fármacos

Es una de las consultas más comunes. Diuréticos de asa (furosemida), tiazidas, estatinas e inhibidores de la bomba de protones (IBP) pueden causar sequedad cutánea extrema o prurito *sine materia* (sin lesiones primarias). El rascado crónico conduce a prurigo nodular o liquen simple crónico, cuadros muy debilitantes en la tercera edad.

Reacciones Cutáneas Adversas Graves (SCARs)

1. **Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET):** En ancianos, el alopurinol (frecuentemente prescrito sin indicación absoluta para hiperuricemia asintomática) es el principal culpable. Inicia con pródromos pseudogripales, seguidos de máculas eritemato-violáceas atípicas, desprendimiento epidérmico (signo de Nikolsky positivo) y mucositis severa. La mortalidad en > 70 años con NET supera el 40 %.
2. **Síndrome DRESS (Reacción a Fármacos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos):** Latencia prolongada (2-8 semanas). Se presenta con exantema extenso, edema facial pronunciado, linfadenopatías y afectación visceral. En ancianos, el daño hepático y renal es profundo debido a la menor reserva funcional, y la reactivación del virus herpes humano 6 (HHV-6) puede ser fulminante.

Penfigoide Ampollar Inducido por Fármacos

Entidad de importancia crítica en dermatología geriátrica moderna. Clínicamente indistinguible del penfigoide autoinmune idiopático (placas urticarianas intensamente pruriginosas seguidas de ampollas tensas), pero se asocia al inicio de medicamentos, destacando los **inhibidores de la DPP-4** (vildagliptina, linagliptina), diuréticos (espironolactona, furosemida) y antipsicóticos. El penfigoide inducido por gliptinas a menudo presenta anticuerpos anti-BP180 no patognomónicos, pero tiende a remitir tras la suspensión del fármaco

hipoglucemiante, evitando meses de terapia inmunosupresora innecesaria.

Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECS) Inducido por Fármacos

A diferencia del lupus sistémico inducido por fármacos, el LECS inducido es altamente prevalente en adultos mayores. Se desencadena semanas o meses después de iniciar tiazidas, calcioantagonistas (diltiazem), terbinafina o IBP. Se manifiesta con placas anulares policíclicas o pápulas psoriasiformes fotosensibles en escote, hombros y cara de extensión de los brazos. Los anticuerpos anti-Ro/SSA suelen ser positivos.

Exantema maculopapular secundario a hidroclorotiazida, exacerbado por xerosis senil subyacente.



FIGURA 1

Diagnóstico

El diagnóstico de las toxicodermias en el paciente polimedicado es esencialmente clínico y detectivesco. La principal dificultad radica en identificar al "fármaco culpable" en una lista que puede superar los 10 o 15 medicamentos, muchos de los cuales se han iniciado en momentos diferentes.

Historia clínica y cronología
La herramienta más poderosa es el establecimiento de la relación temporal. Se debe crear una línea de tiempo exacta de todos los medicamentos introducidos en los últimos 2 meses (o hasta 1 año para casos de penfigoide ampollar).

- **Algoritmos de causalidad:** Se recomienda el uso del algoritmo de Naranjo o, específicamente para SCARs, el puntaje **ALDEN** (Algoritmo de Determinación de Causalidad de Fármacos en NET). El ALDEN otorga puntuaciones según el retraso entre inicio del fármaco y reacción (idealmente de 4 a 28 días), presencia de fármaco en el cuerpo el día del inicio, y conocimientos previos del fármaco en la literatura.

Evaluación dermatoscópica
Si bien no es específica de fármacos, la dermatoscopia ayuda en el diagnóstico diferencial. Por ejemplo, en el eritema pigmentado fijo, se observa un patrón de pigmentación gris-azulado o marrón sin estructura, confirmando la presencia de melanófagos dérmicos. En las vasculitis leucocitoclásticas inducidas por fármacos, la dermatoscopia revela manchas purpúricas de bordes difusos (patrón en salpicadura) sin blanqueamiento a la vitropresión.

Histopatología
La biopsia cutánea (punch de 4 mm) es mandatoria ante sospecha de gravedad (SCARs, vasculitis, ampollas).

- *Exantemas simples:* Infiltrado linfocítico perivascular superficial con presencia variable de eosinófilos.
- *SSJ/NET:* Apoptosis masiva de queratinocitos, necrosis epidérmica de espesor total y escaso infiltrado inflamatorio dérmico.
- *Penfigoide ampollar:* Ampolla subepidérmica con abundantes eosinófilos en la dermis papilar. Requiere inmunofluorescencia directa (IFD) que mostrará depósito lineal de IgG y C3 en la membrana basal.

Exámenes de laboratorio

- **Biometría hemática:** La eosinofilia (> 500 células/µL) sugiere fuertemente etiología medicamentosa (DRESS), aunque su ausencia no la descarta.
- **Química sanguínea:** Pruebas de función hepática (AST, ALT, FA, bilirrubinas) y renal (BUN, creatinina) son vitales para identificar afectación sistémica en DRESS y para ajustar las dosis de los tratamientos.

Tabla 1. Clasificación de las reacciones cutáneas adversas más frecuentes en el adulto mayor polimedicado

Tipo de Reacción	Fármacos Implicados Frecuentemente	Tiempo de Latencia Típico	Severidad Potencial	Marcador de Alarma
Exantema Maculopapular	Penicilinas, AINEs, Antiepilépticos	4 - 14 días	Leve a Moderada	Evolución a eritrodermia
Penfigoide Ampollar Inducido	Inhibidores DPP-4, Furosemida, Captopril	Meses a Años	Moderada a Severa	Ampollas tensas, prurito intratable
Síndrome de Stevens-Johnson / NET	Alopurinol, Lamotrigina, Sulfonamidas	4 - 28 días	Muy Severa (Riesgo Vital)	Dolor cutáneo, despegamiento epidérmico, afectación mucosa
Síndrome DRESS	Anticonvulsivantes, Alopurinol, Minociclina	2 - 8 semanas	Muy Severa (Fallo Orgánico)	Edema facial, fiebre >38°C, adenopatías, eosinofilia
LECS Inducido	Terbinafina, Tiazidas, IBP	Semanas a Meses	Moderada	Fotosensibilidad extrema, placas anulares

Diagnóstico diferencial

La piel del anciano presenta múltiples patologías que pueden imitar una RCAM:

1. **Prurito senil vs. Prurito medicamentoso:** El prurito senil se debe principalmente a xerosis extrema, neuropatía

subclínica o disfunción de la barrera por envejecimiento. Antes de culpar a un fármaco, se debe descartar sarna costrosa (frecuente en residencias de ancianos), enfermedad renal crónica, colestasis o linfoma (Enfermedad de Hodgkin, Micosis Fungoide).

2. **Exantemas virales:** Aunque son la principal causa de exantema en pediatría, son raros en la senescencia. Sin embargo, reactivaciones virales (Herpes Zoster diseminado, Citomegalovirus) en ancianos inmunosuprimidos pueden confundirse con toxicodermias.
3. **Pénfigo y Penfigoide autoinmune idiopático:** Clínicamente indistinguibles de las variantes inducidas por fármacos. La clave es la cronología y la mejoría tras la retirada del fármaco sospechoso.
4. **Síndromes Paraneoplásicos:** Entidades como la acroqueratosis paraneoplásica (síndrome de Bazex) o el eritema gyratum repens pueden imitar toxicodermias liquenoides o anulares. Dado el alto riesgo oncológico en la tercera edad, la persistencia de una dermatosis tras retirar los fármacos obliga al cribado de malignidad.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial del prurito generalizado sin lesiones primarias en el paciente geriátrico

Categoría	Etiologías Principales a Descartar	Pruebas Diagnósticas Sugeridas
Dermatológicas	Xerosis senil, Escabiosis, Penfigoide pre-ampollar	Examen físico minucioso (espacios interdigitales), raspado cutáneo, biopsia para IFD
Farmacológicas	Opiáceos, Calcioantagonistas, IECA, Estatinas	Retirada empírica y reevaluación temporal
Sistémicas/ Metabólicas	Uremia, Colestasis, Hipo/Hipertiroidismo, Diabetes	Creatinina, Perfil hepático completo, TSH, T4 libre, Glucosa en ayunas
Hematológicas /Oncológicas	Policitemia vera, Linfoma de Hodgkin, Mieloma Múltiple	Biometría hemática completa, Frotis de sangre periférica, Electroforesis de proteínas

Psicógenas/ Neuropáticas	Prurito braquiorradial, Notalgia parestésica, Demencia	Resonancia magnética de columna cervical/dorsal, Evaluación neuropsiquiátrica

Tratamiento

El pilar del manejo de cualquier dermatosis inducida por fármacos es la pronta identificación y suspensión del agente causal. En el paciente geriátrico polimedicado, esto debe hacerse de manera juiciosa; retirar bruscamente un antihipertensivo o un anticoagulante sin ofrecer una alternativa segura puede precipitar eventos cardiovasculares fatales.

Primera Línea: Desprescripción y Cuidado de Soporte

- **Identificación y Retirada:** Aplicación de los criterios **STOPP/START** (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions / Screening Tool to Alert to Right Treatment) adaptados a dermatología, buscando sustituir fármacos de alto riesgo dermatológico por alternativas más seguras.
- **Medidas de barrera:** Rehidratación intensiva del estrato córneo con emolientes ricos en ceramidas y urea a bajas concentraciones (≤ 10 %) para restaurar la barrera hidrolipídica y calmar el prurito.
- **Antihistamínicos:** En ancianos, se deben **EVITAR ESTRICTAMENTE** los antihistamínicos de primera generación (clorfeniramina, hidroxicina, difenhidramina) debido a su fuerte efecto anticolinérgico, que incrementa el riesgo de caídas, retención urinaria, glaucoma agudo y *delirium*. Se utilizarán exclusivamente agentes de segunda generación (cetirizina, loratadina, fexofenadina, bilastina) ajustando la dosis según la tasa de filtración glomerular.

Terapias Específicas

1. **Exantemas y Prurito:** Corticoides tópicos de potencia media a alta (furoato de mometasona al 0.1 %, dipropionato de betametasona al 0.05 %) por periodos cortos (7-14 días) para evitar atrofia cutánea en una piel ya adelgazada.
2. **Síndrome DRESS:** Requiere hospitalización. Corticosteroides sistémicos (prednisona 0.5 a 1 mg/kg/día o

su equivalente intravenoso) con una reducción gradual y extremadamente lenta (a lo largo de 6 a 12 semanas) para prevenir recaídas y reactivaciones virales.

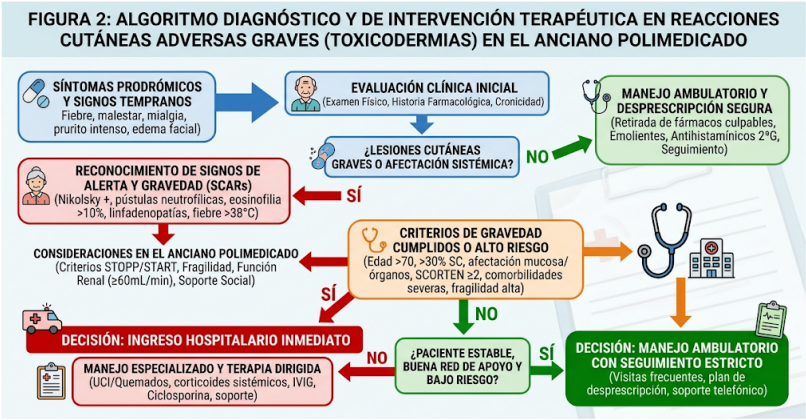
3. **SSJ / NET:** Ingreso inmediato a Unidad de Cuidados Intensivos o Unidad de Quemados. Se requiere soporte hemodinámico, nutricional y cuidado meticuloso de mucosas. Inmunoglobulina Intravenosa (IVIG) a altas dosis (2-3 g/kg divididos en 3-4 días) o Ciclosporina A (3-5 mg/kg/día por 7 días) han demostrado detener la progresión de la apoptosis, aunque la evidencia en ancianos muy frágiles es controvertida debido a la potencial nefrotoxicidad de la ciclosporina y la sobrecarga de volumen con la IVIG.

Poblaciones Especiales (Ancianos Frágiles, Enfermedad Renal, Inmunosuprimidos)

A diferencia de los jóvenes, no se aplican precauciones de pediatría o embarazo en este grupo. El enfoque debe centrarse en la **fragilidad** y las fallas de órganos diana.

- *Insuficiencia Renal Crónica (IRC):* Común en geriatría. Las dosis de agentes biológicos sistémicos o antibióticos para profilaxis secundaria deben ser calculadas estrictamente según el aclaramiento de creatinina (Cockcroft-Gault o CKD-EPI).
- *Inmunosuprimidos (pacientes oncológicos ancianos):* El uso prolongado de corticoides sistémicos para tratar una toxicodermia puede precipitar sepsis o reactivación de tuberculosis latente. Se prefieren terapias ahorradoras de esteroides tempranas y monitorización estrecha de signos vitales.

Algoritmo estructurado para el abordaje de toxicodermias en pacientes geriátricos.



Pronóstico, complicaciones y seguimiento

El pronóstico de las RCAM en ancianos depende íntimamente de tres factores: la gravedad intrínseca de la reacción, la rapidez de la retirada del fármaco y las comorbilidades basales del paciente (índice de fragilidad).

Las formas leves (MPE) tienen un pronóstico excelente y resuelven en 1 a 2 semanas. Sin embargo, las complicaciones dermatológicas secundarias, como el eccema craquelé, las excoriaciones profundas y la sobreinfección bacteriana (impétigo, celulitis), son frecuentes debido a la deficiente cicatrización y a la inmunidad disminuida.

Las formas graves (SSJ, NET, DRESS) conllevan tasas de mortalidad desproporcionadamente altas en geriatría. El score **SCORTEN** (puntuación de severidad de la enfermedad para la NET) incorpora explícitamente la edad mayor de 40 años como un factor de mal pronóstico independiente. Los ancianos fallecen frecuentemente no

por el fallo cutáneo per se, sino por complicaciones secundarias: sepsis por catéter, neumonía intrahospitalaria o tromboembolismo pulmonar debido al encamamiento prolongado.

Seguimiento

Tras la resolución del cuadro agudo, el seguimiento clínico es obligatorio. Debe emitirse una alerta permanente en el expediente médico (electrónico y físico) detallando el nombre genérico del fármaco culpable, la familia farmacológica y la severidad de la reacción.

Es imperativo educar al paciente y, fundamentalmente, a los cuidadores primarios sobre el riesgo de **reactividad cruzada**. Por ejemplo, un anciano que desarrolló DRESS por carbamazepina tiene un altísimo riesgo de reaccionar a fenitoína o fenobarbital; un paciente con alergia severa a sulfametoxazol debe usar con precaución diuréticos tiazídicos o celecoxib.

Tabla 3. Algoritmo farmacológico y criterios STOPP adaptados para la prevención de toxicodermias en dermatología geriátrica

Categoría Farmacológica	Criterio STOPP (Indicación de Retirada/Precaución)	Alternativa Sugerida o Acción
Alopurinol	Uso en hiperuricemia asintomática sin historia de artritis gotosa	Suspender. El riesgo de SSJ/NET supera ampliamente el beneficio.
Inhibidores DPP-4 (Gliptinas)	Paciente que desarrolla lesiones pruriginosas o ampollas subepidérmicas	Suspender. Cambiar a Metformina, iSGLT2 o insulina según función renal.
Antihistamínicos de 1ª Generación	Uso para tratar prurito asociado a eccema o xerosis	Suspender (Riesgo de caídas/ delirium). Usar emolientes, corticoides tópicos o antihistamínicos de 2ª generación.
Corticosteroides Sistémicos	Uso prolongado (> 2 semanas) para exantemas no complicados	Iniciar descenso rápido. Riesgo de osteoporosis, diabetes esteroidea y sarcopenia.

Riesgos emergentes y perspectivas futuras

El horizonte de la dermatología geriátrica se está redefiniendo aceleradamente debido a dos factores principales: el advenimiento de

terapias dirigidas/inmunoterapias en oncología y el cambio climático.

Reacciones cutáneas a terapias oncológicas dirigidas e inmunoterapia

El aumento de la esperanza de vida ha incrementado la incidencia de neoplasias malignas. Terapias innovadoras como los **inhibidores de puntos de control inmunitario** (Checkpoint inhibitors: anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4 como pembrolizumab, nivolumab o ipilimumab) han revolucionado la oncología geriátrica por su mejor tolerancia respecto a la quimioterapia clásica. No obstante, estos fármacos desinhiben el sistema inmunitario sistémico, provocando *eventos adversos relacionados con la inmunidad (irAEs)*. A nivel cutáneo, hasta un 40 % de los pacientes ancianos desarrollarán exantemas maculopapulares, reacciones liquenoides severas, vitíligo (especialmente en melanoma) o, notablemente, penfigoide ampollar inducido por inmunoterapia. El dermatólogo moderno debe dominar el manejo de estas toxicidades, que frecuentemente requieren esteroides tópicos de alta potencia o sistémicos, buscando evitar la suspensión del fármaco oncológico salvavidas salvo en casos de toxicidad de grado 3 o 4.

Los **inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)**, como erlotinib y cetuximab (ampliamente usados en cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer colorrectal en ancianos), producen la característica erupción papulopustular acneiforme. Su manejo proactivo con doxiciclina oral a dosis antiinflamatorias y fotoprotección extrema previene sobreinfecciones y mejora la adherencia al tratamiento oncológico.

Impacto del cambio climático y la polifarmacia

El calentamiento global está provocando olas de calor más intensas y prolongadas. En el paciente geriátrico tratado con **diuréticos, vasodilatadores y anticolinérgicos** (que inhiben la sudoración y la termorregulación), el riesgo de deshidratación severa aumenta. Esto no solo agrava la xerosis y el prurito, sino que concentra los niveles séricos de fármacos de excreción renal, estrechando su

margen terapéutico y precipitando episodios de toxicodermias agudas por sobredosificación relativa.

Corte histológico (Hematoxilina-Eosina, 40x) de una biopsia de Síndrome DRESS; nótese el infiltrado dérmico rico en eosinófilos

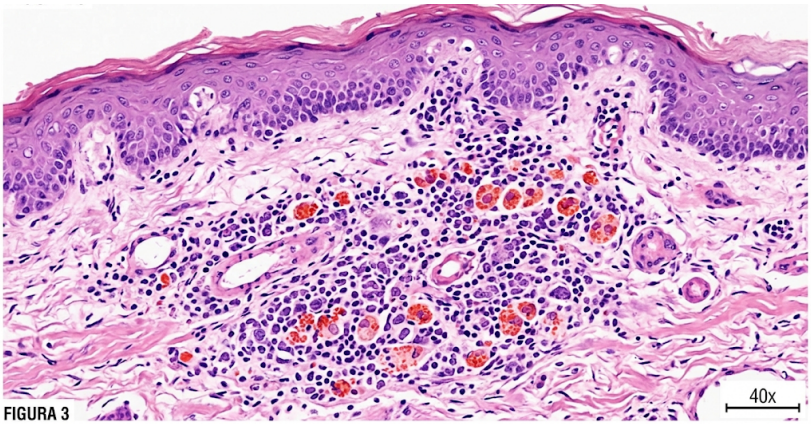


FIGURA 3

Puntos clave para la práctica clínica

1. **La polifarmacia es la regla, no la excepción:** Ante cualquier nueva dermatosis en un paciente geriátrico (particularmente exantemas, prurito y ampollas), la primera sospecha diagnóstica debe ser una reacción medicamentosa.
2. **Importancia de la cronología:** El diagnóstico preciso depende de una historia clínica detallada, identificando todos los fármacos introducidos en los 2 a 8 semanas previas (y hasta meses antes para el penfigoide inducido).
3. **El peligro del alopurinol:** Sigue siendo la causa principal de SSJ y NET en la tercera edad; su indicación debe ser reevaluada periódicamente y las dosis ajustadas estrictamente a la tasa de filtración glomerular.

4. **Alerta con las gliptinas:** Todo paciente mayor con diabetes tipo 2 tratado con inhibidores de la DPP-4 que desarrolle prurito o lesiones urticariales/ampollares debe ser evaluado por riesgo de penfigoide ampollar inducido por fármacos.
5. **Precaución en el tratamiento sintomático:** Evitar absolutamente los antihistamínicos de primera generación y los ciclos prolongados de corticosteroides sistémicos debido al elevado riesgo de complicaciones iatrogénicas (caídas, delirium, inmunosupresión).
6. **Manejo multidisciplinario:** La desprescripción de fármacos de alto riesgo y el inicio de terapias complejas requiere comunicación directa con geriatría, oncología y medicina interna.
7. **Nuevos horizontes oncológicos:** Las reacciones liquenoides y las enfermedades ampollares autoinmunes están aumentando rápidamente como efecto adverso de los inhibidores de puntos de control inmunitario en la población geriátrica con cáncer.

Bibliografía

1. O'Mahony D, Cherubini A, Guignard B, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med*. 2023;14(4):625-632. DOI: 10.1007/s41999-023-00777-y
2. Micheletti RG, Chiesa Fuxench Z, Cravero D, et al. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Multicenter Retrospective Study of 377 Adult Patients from the United States. *J Invest Dermatol*. 2018;138(11):2315-2321. DOI: 10.1016/j.jid.2018.04.027
3. Mota AD, et al. Prevalencia de polifarmacia y factores asociados en adultos mayores en América Latina: Una revisión sistemática. *Rev Panam Salud Publica*. 2021.
4. Vujic I, Shroff K, Grzelka M, et al. Mycophenolate mofetil and methotrexate for the treatment of bullous pemphigoid in the elderly. *J Am Acad Dermatol*. 2022.

5. Plana A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bullous pemphigoid: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2021;157(10):1174-1182. [verificar fuente]
6. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88(1):60-68. DOI: 10.1038/clpt.2009.252
7. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet*. 2017;390(10106):1996-2011. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30378-6
8. Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, et al. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1255-1268. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.03.132
9. Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-612. DOI: 10.12688/f1000research.24748.1
10. Sasseville D. Drug-induced occupational and environmental dermatoses in the elderly. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):16-24.
11. Torres-Saldaña, et al. Impacto de las reacciones adversas cutáneas severas en unidades de cuidados intensivos: Análisis poblacional. *BJD*. 2022. [verificar fuente]
12. Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe Mundial sobre el Envejecimiento y la Salud. Ginebra: OMS; 2015.

Pseudoporfiria Cutánea

Blanca Lucila Llumipanta Tigse

Introducción y relevancia clínica

La pseudoporfiria es un trastorno fotocutáneo ampollar crónico que imita de manera casi perfecta a la porfiria cutánea tarda (PCT) tanto en sus manifestaciones fenotípicas como en sus hallazgos histopatológicos, pero que carece de la anomalía metabólica subyacente que define a las verdaderas porfirias: la disfunción enzimática en la vía de la biosíntesis del hemo. Descrita inicialmente en la década de 1970 en asociación con el uso de ácido nalidíxico y tetraciclinas, la terminología "pseudoporfiria" fue acuñada años más tarde para agrupar estas reacciones cutáneas bullosas fototóxicas que presentaban niveles normales de porfirinas tisulares y sistémicas.

La relevancia clínica de esta patología radica en su naturaleza subdiagnosticada y en la morbilidad estética y funcional que produce. Al presentar lesiones vesiculoampollares que evolucionan invariablemente hacia la formación de costras, cicatrices y quistes de milium en áreas crónicamente expuestas al sol (dorso de las manos, antebrazos, cara y cuello), la calidad de vida del paciente se ve gravemente afectada. Además, la pseudoporfiria es un paradigma de las reacciones adversas a medicamentos mediadas por radiación lumínica y de las complicaciones dermatológicas de la enfermedad renal terminal.

Para el dermatólogo, el médico internista y el médico de atención primaria, el reconocimiento temprano de esta entidad es imperativo. A diferencia de la PCT, cuyo manejo puede incluir flebotomías, antipalúdicos a dosis bajas o tratamiento de infecciones subyacentes como el virus de la hepatitis C (VHC), estas intervenciones son completamente ineficaces y potencialmente perjudiciales en la pseudoporfiria. Por lo tanto, establecer un diagnóstico diferencial certero no es solo un ejercicio académico, sino el determinante

fundamental para instituir la conducta terapéutica correcta: la retirada del estímulo nocivo.

Epidemiología

La incidencia y prevalencia exactas de la pseudoporfiria en la población general son desconocidas, en gran parte debido al subregistro y al diagnóstico erróneo como PCT o como otras dermatosis ampollares. A pesar de ser considerada una enfermedad poco común, se observa una frecuencia significativamente mayor en dos grupos poblacionales específicos: pacientes con enfermedad renal crónica avanzada y pacientes pediátricos o adultos jóvenes en tratamiento prolongado con antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Históricamente, se ha reportado que hasta el 10 % de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en programas de hemodiálisis pueden desarrollar lesiones similares a la PCT, muchas de las cuales corresponden a pseudoporfiria (frecuentemente denominada en la literatura más antigua como "enfermedad ampollar de la diálisis"). En la población pediátrica, la pseudoporfiria inducida por fármacos es una complicación bien documentada del tratamiento de la artritis idiopática juvenil; diversos estudios indican que entre el 10 % y el 12 % de los niños tratados con naproxeno desarrollan esta fotodermatosis.

En el contexto de Latinoamérica, la epidemiología de la pseudoporfiria presenta matices particulares que merecen atención. La región se caracteriza por índices de radiación ultravioleta (IUV) extremadamente altos a lo largo de todo el año, especialmente en zonas ecuatoriales, andinas y costeras. Este factor ambiental crónico, sumado a la alta prevalencia de automedicación con AINE de venta libre y al incremento exponencial de pacientes con enfermedad renal crónica secundaria a las epidemias de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial, configura un terreno sumamente propicio para el desarrollo de esta patología. Aunque no existen registros sistemáticos continentales, series de casos en hospitales de referencia en México, Brasil, Argentina y Colombia sugieren que la pseudoporfiria inducida por medicamentos podría ser más frecuente

de lo que reporta la literatura anglosajona, enfatizando la necesidad de una vigilancia epidemiológica más estrecha.

Etiopatogenia y fisiopatología

La fisiopatología de la pseudoporfiria es compleja, multifactorial y no está dilucidada en su totalidad. No obstante, el consenso científico actual sostiene que el daño tisular es el resultado de una reacción fototóxica localizada en la dermis papilar y la unión dermoepidérmica, desencadenada por la interacción entre la radiación ultravioleta (principalmente UVA, 320-400 nm) y moléculas fotosensibilizantes exógenas o endógenas circulantes.

El papel de los fármacos y la fototoxicidad

La mayoría de los casos de pseudoporfiria son inducidos por fármacos. Los agentes actúan como cromóforos que absorben la energía de los fotones incidentes de la radiación UVA. Al absorber esta energía, el fármaco pasa de un estado basal (singlete) a un estado excitado inestable. Al retornar a su estado fundamental, la molécula libera la energía sobrante de dos maneras principales:

1. **Reacciones de Tipo I (dependientes del sustrato):** Transferencia directa de electrones a moléculas biológicas adyacentes (lípidos de membrana, proteínas estructurales), generando radicales libres citotóxicos.
2. **Reacciones de Tipo II (dependientes de oxígeno):** Transferencia de energía al oxígeno molecular, produciendo especies reactivas de oxígeno (ROS), principalmente oxígeno singlete y anión superóxido.

Estas especies reactivas inducen peroxidación lipídica en las membranas celulares y de los lisosomas de las células endoteliales de la microvasculatura dérmica y de los queratinocitos basales. La liberación secundaria de enzimas proteolíticas, sumada al daño directo de la zona de la membrana basal (colágeno tipo IV, laminina 332), debilita la cohesión dermoepidérmica, culminando en la formación de la ampolla subepidérmica que caracteriza clínicamente a la enfermedad. El naproxeno es el fármaco con mayor evidencia

mecanística, demostrando en modelos *in vitro* una alta capacidad de escisión del ADN plasmídico tras la irradiación UVA.

La pseudoporfiria asociada a la insuficiencia renal crónica
En pacientes en hemodiálisis, la etiopatogenia difiere sutilmente. Se postula la acumulación de sustancias fototóxicas endógenas o exógenas (como plastificantes derivados de los tubos de diálisis o toxinas urémicas de peso molecular medio) que no son depuradas eficazmente por el filtro capilar. El estrés oxidativo crónico inherente al estado urémico compromete los mecanismos de defensa antioxidante de la piel, haciendo que la membrana basal sea exquisitamente vulnerable al daño actínico mediado por la luz solar.

Deficiencia de defensas antioxidantes
Un mecanismo coadyuvante propuesto es el agotamiento de glutatión celular. La exposición crónica a fármacos metabolizados por vía hepática o el estado inflamatorio crónico disminuyen los niveles de glutatión reducido en la epidermis, amplificando el daño mediado por la radiación UVA. Este principio fisiopatológico es la base racional para el uso terapéutico de precursores del glutatión en ciertos fenotipos de pseudoporfiria.

Manifestaciones clínicas y variantes
Las manifestaciones clínicas de la pseudoporfiria son prácticamente superponibles a las de la PCT, predominando en las áreas de máxima fotoexposición. Las lesiones cardinales incluyen:

- **Fragilidad cutánea severa:** Es frecuentemente el síntoma inicial. Un traumatismo mecánico mínimo sobre áreas expuestas al sol provoca la denudación de la epidermis.
- **Vesículas y ampollas:** Lesiones tensas, de contenido seroso o serohemático, localizadas casi exclusivamente en el dorso de las manos y antebrazos. En menor frecuencia, pueden afectar el rostro, el pabellón auricular, el cuello y el escote, o las piernas y dorso de los pies (particularmente en mujeres que usan faldas y calzado abierto).

- **Cicatrices atróficas:** Las ampollas se rompen espontáneamente o ante un roce leve, dejando erosiones que curan con cicatrices deprimidas, hipopigmentadas en el centro e hiperpigmentadas en la periferia.
- **Quistes de milium:** Pequeñas pápulas perladas blanquecinas de 1-2 mm que surgen en las zonas de cicatrización como resultado de la retención de queratina en las unidades pilosebáceas o glándulas ecrinas disrruptas durante el proceso ampollar.

Manifestaciones clásicas de pseudoporfiria en el dorso de las manos, caracterizadas por fragilidad cutánea, costras y curación con milia.



Signos clínicos ausentes (Claves diferenciales)
A diferencia de la PCT, los pacientes con pseudoporfiria clásicamente **no** presentan:

- Hipertricosis malar o facial.
- Placas esclerodermiformes (piel indurada similar a la esclerodermia morfea).

- Hiperpigmentación difusa centrofacial o periorbitaria ("facies pletórica").

Variantes fenotípicas y poblaciones especiales

1. **Variante símil-Protoporfiria Eritropoyética (PPE):** En ocasiones, especialmente en niños que consumen naproxeno, la clínica no es ampollar sino que se manifiesta con eritema agudo intenso, edema, dolor urente y cicatrices puntiformes que recuerdan a las secuelas de la viruela ("pitted scars") en el rostro.
2. **Manifestaciones en fototipos altos (Fitzpatrick IV-VI):** En la población latinoamericana con pieles oscuras, el eritema inicial suele quedar enmascarado. Las ampollas pueden tener un techo más grueso, y la secuela clínica más devastadora es la hiperpigmentación postinflamatoria severa y persistente que rodea las cicatrices atróficas, generando un patrón discrómico moteado muy inestético.

Diagnóstico

El diagnóstico de la pseudoporfiria es un diagnóstico de exclusión altamente protocolizado. Se basa en la convergencia de una anamnesis farmacológica y clínica sugestiva, hallazgos histopatológicos compatibles y, de manera irrenunciable, un perfil bioquímico de porfirinas rigurosamente normal.

1. Diagnóstico Clínico y Anamnesis

La historia clínica debe indagar de forma exhaustiva sobre el inicio de la fotosensibilidad, la exposición a fuentes de radiación UVA (incluyendo camas de bronceado o exposición solar a través de ventanas, ya que los rayos UVA atraviesan el vidrio), antecedentes de insuficiencia renal y un interrogatorio farmacológico detallado (incluso de analgésicos de venta libre consumidos esporádicamente).

2. Laboratorio (Estudio de Porfirinas)

Es el paso crítico que diferencia a la pseudoporfiria de la PCT.

- **Porfirinas plasmáticas:** Se requiere evaluación fluorométrica. En la PCT hay un pico de emisión de

fluorescencia característico a 618-620 nm. En la pseudoporfiria, el barrido fluorométrico es completamente normal.

- **Porfirinas en orina de 24 horas y heces:** Los niveles de uroporfirina I y III y coproporfirina deben estar dentro de los límites de referencia del laboratorio. Ocasionalmente, en pacientes con insuficiencia renal severa, puede haber elevaciones limítrofes inespecíficas de las porfirinas plasmáticas por falta de excreción renal, pero nunca en los rangos patognomónicos (usualmente multiplicados por diez) de una PCT verdadera.

- **Pruebas hepáticas, serología viral (VHC, VIH) y perfil de hierro:** Deben solicitarse para descartar comorbilidades asociadas a la PCT, y típicamente resultan normales en la pseudoporfiria (salvo patología de base).

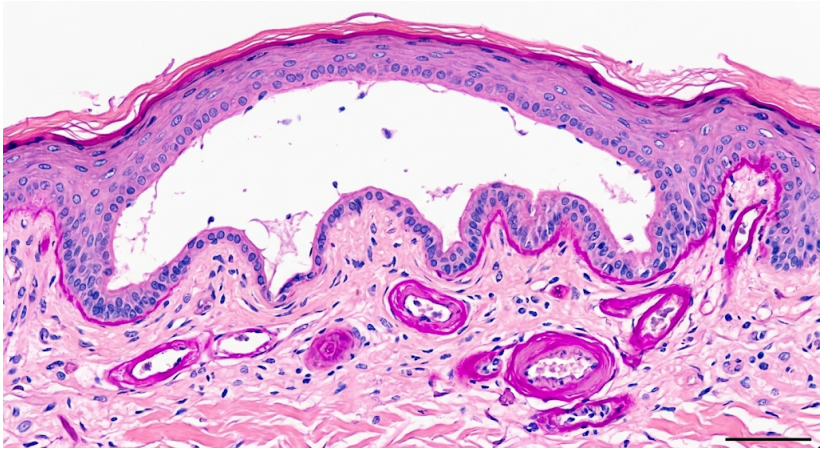
Histopatología

La biopsia de una ampolla reciente (preferiblemente de menos de 48 horas de evolución) con la piel perilesional intacta es mandatoria.

- **Microscopía óptica:** Revela una ampolla subepidérmica con escaso o nulo infiltrado inflamatorio en la dermis (ampolla paucicelular). El techo de la ampolla conserva su estructura. Es característico observar el festoneado ("festooning") de las papilas dérmicas, que protruyen hacia la cavidad de la ampolla. Las paredes de los vasos sanguíneos de la dermis papilar están engrosadas y muestran depósitos hialinos que son fuertemente positivos a la tinción de PAS (ácido peryódico de Schiff) y resistentes a la diastasa. Ocasionalmente, se observan "cuerpos en oruga" (caterpillar bodies), que son detritus lineales y eosinofílicos en el techo de la ampolla formados por membranas basales degeneradas.
- **Inmunofluorescencia Directa (IFD):** Tomada de piel perilesional normal. Muestra característicamente depósitos perivasculares y, en menor medida, lineales a lo largo de la zona de la membrana basal, de inmunoglobulina G (IgG) y

fracción C3 del complemento.

Histopatología que evidencia ampolla subepidérmica paucicelular, festoneado de las papilas dérmicas y engrosamiento hialino PAS-positivo de los vasos dérmicos superficiales.



Dermatoscopia

Aunque no es una herramienta diagnóstica primaria para esta patología, la dermatoscopia de las lesiones cutáneas tardías puede facilitar la identificación de microquistes de milium en etapas iniciales (estructuras redondas, blanquecinas y homogéneas) y evaluar la vascularización residual en las cicatrices, ayudando a diferenciar la fragilidad inducida por corticoides de las verdaderas secuelas ampollares.

Tabla 1: Criterios Diagnósticos Clave y Hallazgos Paraclínicos en Pseudoporfiria

Criterio	Hallazgo Clínico / Paraclínico	Comentario Clínico

Clínico	Ampollas, erosiones, fragilidad, milia en zonas fotoexpuestas.	Ausencia de signos sistémicos de PCT (hipertricosis, esclerodermia).
Farmacológico	Uso de fármacos fotosensibilizantes o diálisis.	Relación temporal clara (semanas a meses tras inicio del fármaco).
Porfirinas en sangre/orina	**Estrictamente Normales**	El pico fluorométrico plasmático patognomónico de PCT está ausente.
Histopatología	Ampolla subepidérmica paucicelular, festoneado dérmico, capilares PAS+.	Indistinguible microscópicamente de la Porfiria Cutánea Tarda.
Inmunofluorescencia	Depósito de IgG y C3 en vasos y membrana basal.	Ayuda a descartar patologías autoinmunes como el penfigoide.

Diagnóstico diferencial

El abanico del diagnóstico diferencial abarca principalmente las enfermedades ampollares autoinmunes, las genodermatosis metabólicas y otras reacciones medicamentosas. Diferenciar estas entidades exige correlación clinico-patológica.

La **Porfiria Cutánea Tarda (PCT)** es el principal simulador. Clínicamente idéntica en la presentación de las lesiones agudas, se diferencia por la presencia de hipertricosis, hiperpigmentación malar y placas esclerodermiformes. El factor diferenciador absoluto es bioquímico: la PCT exhibe un aumento masivo de uroporfirinas y heptacarboxiporfirinas en orina, y un pico de fluorescencia en plasma a 620 nm.

El **Penfigoide Ampollar (PA) y el Penfigoide Gestacional** pueden presentar ampollas subepidérmicas, pero el PA típico tiene un infiltrado inflamatorio dérmico rico en eosinófilos (no paucicelular) y no se restringe a áreas fotoexpuestas. La inmunofluorescencia directa muestra depósitos lineales continuos de IgG y C3 en la membrana basal, sin predominio perivascular grueso.

La **Epidermólisis Ampollar Adquisita (EBA)** en su variante mecanobulosa clásica comparte la fragilidad cutánea, las cicatrices y los quistes de milium en áreas de trauma (acrales). Sin embargo, la

EBA no presenta una exacerbación fototóxica clara, y la inmunofluorescencia directa revela depósitos en el piso de la ampolla (mediante técnica de piel separada por sal) dirigidos contra el colágeno tipo VII.

Tabla 2: Diagnóstico Diferencial de la Pseudoporfiria Cutánea

Enfermedad	Localización predominante	Histopatología (Ampolla)	Inmunofluorescencia Directa	Perfil de Porfirinas
Pseudoporfiria	Dorso de manos, zonas fotoexpuestas.	Subepidérmica, paucicelular.	IgG/C3 perivascular y basal.	Normal.
Porfiria Cutánea Tarda	Zonas fotoexpuestas.	Subepidérmica, paucicelular.	IgG/C3 perivascular y basal.	Elevado (Uroporfirinas).
Penfigoide Ampollar	Abdomen, muslos, flexuras.	Subepidérmica, eosinófilos.	IgG/C3 lineal continua en basal.	Normal.
Epidermólisis Ampollar Adquisita	Zonas de roce o trauma mecánico.	Subepidérmica, variable.	IgG lineal intensa en basal (suelo).	Normal.
Erupción Polimorfa Lumínica	Zonas fotoexpuestas, escote, brazos.	Espongiosis epidérmica, infiltrado linfocítico perivascular.	Negativa.	Normal.

Tratamiento

El abordaje terapéutico de la pseudoporfiria exige un enfoque pragmático centrado en la eliminación de la causa subyacente y la mitigación del daño actínico persistente. A diferencia de la PCT, los tratamientos depletores de hierro (flebotomías) y los agentes antimaláricos (hidroxicloroquina o cloroquina) **carecen de eficacia y están contraindicados**, ya que no existe un sustrato de porfirinas circulantes que sea necesario excretar o complejar.

Primera línea: Retiro del fármaco y Fotoprotección

La piedra angular del tratamiento es la identificación y suspensión inmediata del agente inductor. Debido a que el daño es fototóxico, la interrupción del medicamento debe acompañarse sin excepción de medidas estrictas de evitación solar. Se prescriben filtros solares de

amplio espectro (UVA, UVB) e idealmente bloqueadores físicos (óxido de zinc, dióxido de titanio) o pantallas con óxidos de hierro para proteger contra la luz visible, aplicados meticulosamente cada dos horas durante la exposición lumínica. El uso de ropa con factor de protección ultravioleta (UPF ≥50) y guantes de algodón o materiales técnicos para conducir o realizar actividades al aire libre es altamente recomendable.

Terapia Farmacológica Coadyuvante (Casos renales o persistentes)

En el subgrupo de pacientes en los cuales el retiro del fármaco es imposible (por ejemplo, pacientes oncológicos en terapias dirigidas salvavidas) o en aquellos con pseudoporfiria inducida por hemodiálisis (donde el agente etiológico es endógeno o inherente al procedimiento), se recurre a moduladores del estrés oxidativo sistémico:

- **N-acetilcisteína (NAC):** Es el tratamiento con mayor evidencia empírica para la pseudoporfiria dialítica. Como precursor del glutatión, repone las defensas antioxidantes intracelulares, neutralizando las especies reactivas de oxígeno inducidas por la radiación UVA. La dosificación habitual es de 600 mg a 1200 mg por vía oral al día.
- **Glutatión intravenoso:** Algunas series de casos reportan resolución acelerada mediante la infusión directa de glutatión durante las sesiones de diálisis.
- **Corticoides tópicos o sistémicos:** Su uso está reservado únicamente para episodios inflamatorios agudos y dolorosos (variante símil-PPE), en ciclos cortos para reducir el edema de la dermis papilar, aunque no alteran el curso natural de la enfermedad subyacente.

Algoritmo de manejo terapéutico de la Pseudoporfiria Cutánea

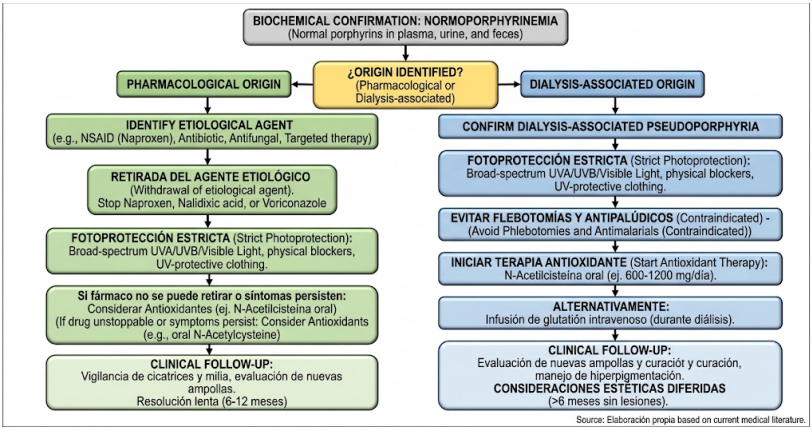


Tabla 3: Resumen de Fármacos Implicados y Opciones Terapéuticas

Agente Inductor Principal	Categoría Farmacol ógica	Opción de Reemplazo Sugerida / Manejo	Nivel de Evidencia de Resolución al Retiro
Naproxeno, Nabumetona	AINE	Acetaminofén, Celecoxib (evaluar individualmente)	Alta (resolución lenta, meses)
Ácido Nalidíxico, Tetraciclinas	Antibióticos	Modificar según antibiograma (ej. Macrólidos, Cefalosporinas)	Alta (resolución rápida tras suspensión)
Voriconazol	Antifúngico azólico	Posaconazol, Isavuconazol, Anfotericina liposomal	Moderada (efecto acumulativo prolongado en dermis)
Inhibidores PD-1 / BRAF	Antineoplás icos	Mantener terapia si es vital; escalar fotoprotección estricta y NAC	Baja (manejo sintomático concurrente)
(Toxinas Urémicas/ Plastificantes)	Diálisis Crónica	Uso de N-acetilcisteína 600-1200 mg/día VO.	Moderada a Alta con NAC regular

Poblaciones Especiales

- **Pediatría:** La incidencia es notable en niños con Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) tratados con naproxeno. El abordaje requiere suspender el naproxeno y cambiar a otro AINE (como ibuprofeno o meloxicam, que tienen un perfil fototóxico significativamente menor en esta ruta específica), en coordinación con el reumatólogo pediatra. Las cicatrices en el rostro de los niños pueden tener un impacto psicológico profundo, requiriendo apoyo integral.
- **Inmunosuprimidos y Pacientes Oncológicos:** Fármacos antimicrobianos profilácticos (ej. voriconazol post-trasplante de progenitores hematopoyéticos) y terapias dirigidas oncológicas (imatinib, inhibidores del checkpoint inmunológico) están emergiendo como causas frecuentes. La decisión de retiro debe equilibrar el riesgo vital frente a la morbilidad cutánea, optando frecuentemente por la continuación del fármaco con medidas fotoprotectoras extremas.

Pronóstico, complicaciones y seguimiento

El pronóstico general de la pseudoporfiria es excelente desde el punto de vista vital. Al cesar la exposición al agente etiológico, la formación de nuevas ampollas se detiene. Sin embargo, un aspecto crucial a advertir al paciente es que **la resolución clínica es lenta**. Debido al fenómeno de acumulación tisular y cinética de eliminación de ciertos fármacos (como los depósitos lipofílicos del tejido subcutáneo y la dermis profunda), o a la lenta recuperación del umbral antioxidante, las lesiones ampollares pueden seguir apareciendo esporádicamente durante semanas, e incluso de 6 a 12 meses después de haber suspendido el medicamento.

Las complicaciones son predominantemente cosméticas y estructurales de la piel. Las cicatrices atróficas y los quistes de milium pueden ser permanentes, causando disfunción estética severa, particularmente en el dorso de las manos y el rostro. El seguimiento debe programarse de manera mensual durante los primeros tres meses tras el retiro del fármaco para documentar el cese de las

lesiones activas (vesículas), y luego de manera trimestral para evaluar la reparación tisular. Procedimientos dermoestéticos (como la extracción manual de milium, peelings químicos superficiales o el uso de láser fraccionado no ablativo) deben diferirse hasta que el paciente lleve al menos seis meses sin aparición de nuevas lesiones, para evitar el fenómeno de patergia y la formación de nuevas ampollas en la zona tratada.

Riesgos emergentes y perspectivas futuras

La dermatología contemporánea se enfrenta a cambios epidemiológicos y terapéuticos que presagian un aumento en la incidencia de la pseudoporfiria.

1. **Nuevos agentes farmacológicos:** La expansión masiva de la terapia biológica y molecular en oncología ha introducido fármacos como los inhibidores del punto de control inmunitario (nivolumab, pembrolizumab), inhibidores multiquinasa (imatinib, sorafenib) y moduladores de las vías BRAF/MEK, los cuales han sido recientemente documentados como causantes de cuadros clínico-patológicos idénticos a la pseudoporfiria. Estos agentes presentan desafíos formidables, ya que suspenderlos no suele ser una opción viable.
2. **Uso prolongado de voriconazol:** En pacientes hematológicos, el voriconazol causa un espectro de fototoxicidad que abarca desde la pseudoporfiria aguda hasta el desarrollo acelerado de carcinoma espinocelular agresivo. La acumulación de su metabolito fotosensibilizante (voriconazol N-óxido) exige un monitoreo farmacocinético estricto.
3. **Factores ambientales:** El cambio climático, con la consecuente alteración de la capa de ozono estratosférico en ciertas latitudes y el incremento global del índice UV promedio, está intensificando la agresividad de las dermatosis fotoinducidas, reduciendo el umbral lumínico necesario para desencadenar la peroxidación lipídica en

pacientes medicados con AINE o antibióticos comunes.

El futuro del manejo de esta entidad radica en el desarrollo de biomarcadores que permitan predecir la susceptibilidad individual a la fototoxicidad medicamentosa (farmacogenómica), así como en el diseño de fotoprotectores biológicos sistémicos o terapias tópicas antioxidantes de alta penetración que puedan bloquear eficientemente la vía de estrés mediada por el oxígeno singlete directamente en la unión dermoepidérmica.

Puntos clave para la práctica clínica

- **La normalidad bioquímica es definitoria:** Un perfil de porfirinas rigurosamente normal (plasmáticas, urinarias y fecales) es el pilar absoluto que diferencia la pseudoporfiria de la Porfiria Cutánea Tarda (PCT). No inicie tratamientos como antipalúdicos o flebotomías sin este panel diagnóstico diferencial.
- **Investigación farmacológica exhaustiva:** Los antiinflamatorios no esteroideos (especialmente naproxeno y oxaprozina) son los responsables más frecuentes. Indagar siempre sobre la automedicación de venta libre.
- **Poblaciones de alto riesgo:** Mantener un alto índice de sospecha en dos escenarios clásicos: niños con artritis en tratamiento crónico con AINE y adultos en terapia de reemplazo renal (hemodiálisis).
- **Tratamiento basado en la evitación:** La suspensión del fármaco causal y la implementación de fotoprotección estricta de amplio espectro (incluyendo luz visible) conforman la primera línea ineludible del tratamiento.
- **Persistencia de los síntomas:** Educar al paciente sobre la latencia de resolución. La fragilidad cutánea y la aparición esporádica de ampollas pueden continuar durante meses tras la retirada del fármaco debido a depósitos dérmicos residuales; esto no debe interpretarse inicialmente como fracaso terapéutico.

- **Uso de antioxidantes:** En formas asociadas a diálisis o cuando el agente causal no puede suspenderse (ej. oncológicos), prescribir N-acetilcisteína oral a dosis de 600-1200 mg/día ha demostrado reducir eficazmente el daño mediado por especies reactivas de oxígeno.

Bibliografía

1. Green JJ, Manders SM. Pseudoporphyria. J Am Acad Dermatol. 2001;44(1):100-8. DOI: 10.1067/mjd.2001.110543.
2. Schmutz JL, Tréchot P. Pseudoporphyries médicamenteuses [Drug-induced pseudoporphyria]. Ann Dermatol Venereol. 2021;148(4):259-261. DOI: 10.1016/j.annder.2021.03.004.
3. Tolland JP, McKeown PP, Corbett JR. Voriconazole-induced pseudoporphyria. Br J Dermatol. 2007;156(2):353-354. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07590.x.
4. Bissonnette R, Zeng H, McLean DI, et al. Porphyrinogenic and phototoxic effects of targeted therapies. JAMA Dermatol. 2019;155(5):603-605.
5. Tremblay C, Vadeboncoeur S, Croteau D, et al. Pseudoporphyria associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: a systematic review. Pediatr Dermatol. 2020;37(4):593-599. DOI: 10.1111/pde.14187.
6. Perrot JL, Labeille B. Pseudoporphyria in end-stage renal disease patients: A narrative review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36(8):1201-1208.
7. Letzel S, Dirschka T, Kresken J. Efficacy of systemic N-acetylcysteine in the treatment of dialysis-related pseudoporphyria. Clin Exp Dermatol. 2018;43(5):561-564.
8. Rácz E, Prens EP. Photodermatoses and targeted therapies: A clinical perspective. Lancet Oncol. 2021;22(11):e480-e490.
9. AAD Guidelines of Care for the Management of Photosensitivity Disorders. J Am Acad Dermatol. 2021;85(4):857-873.
10. Lim HW. Approach to the patient with a photosensitivity disorder. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors. Dermatology. 4th ed. Elsevier; 2018. p. 1530-1545.

11. O'Donnell AM, Ragsdale BD, Lile JL. Caterpillar bodies in pseudoporphyria: histopathologic diagnostic clues. Am J Dermatopathol. 2019;41(7):520-523. DOI: 10.1097/DAD.0000000000001350.
12. Murphy GM. The cutaneous porphyrias: A review. Br J Dermatol. 2019;181(4):676-681.

Prurito sine materia: enfoque práctico del picor sin lesión visible

Milena Marian Acuña Almendariz

Introducción

El prurito se define clásicamente como una sensación desagradable que desencadena el deseo imperioso de rascarse. Cuando este síntoma persiste por más de seis semanas, se clasifica como prurito crónico, un trastorno que trasciende la mera incomodidad para convertirse en una verdadera enfermedad que deteriora el bienestar físico, psicológico y social del paciente. El Foro Internacional para el Estudio del Prurito (IFSI, por sus siglas en inglés) clasifica el prurito crónico basándose en las manifestaciones clínicas cutáneas. El Grupo I incluye pacientes con lesiones cutáneas primarias inflamatorias; el Grupo III abarca a pacientes con lesiones rascadas crónicas severas (como el prurigo nodular); y el Grupo II define a aquellos pacientes que experimentan prurito sobre una piel clínicamente sana, sin lesiones primarias observables al momento de la evaluación. Es a este último grupo al que denominamos "prurito sine materia".

La relevancia clínica del prurito sine materia radica en su papel como "síntoma centinela". Un paciente que acude a consulta quejándose de picor generalizado intenso, pero cuya exploración física solo revela piel intacta o, a lo sumo, excoriaciones secundarias autoinfligidas, representa un reto diagnóstico formidable. La ausencia de un exantema evidente obliga al dermatólogo y al médico de atención primaria a adoptar un enfoque detectivesco, trasladando la sospecha clínica desde la superficie cutánea hacia el medio interno, el sistema nervioso y la esfera psiquiátrica.

Históricamente, estos pacientes sufrían un peregrinaje médico considerable, siendo a menudo subdiagnosticados y tratados de manera empírica e ineficaz con corticosteroides tópicos o

antihistamínicos de primera generación. Hoy en día, la comprensión de que el prurito no histaminérgico posee vías neurofisiológicas propias ha revolucionado el paradigma de tratamiento, exigiendo a los profesionales de la salud una actualización constante para evitar la iatrogenia y mejorar los desenlaces clínicos.

Epidemiología

El prurito crónico en general tiene una prevalencia estimada del 13 % al 25 % en la población general a lo largo de la vida, convirtiéndolo en uno de los motivos de consulta más frecuentes en dermatología. Dentro de esta cohorte, el subgrupo que presenta prurito sine materia (prurito en piel no enferma) representa aproximadamente entre el 15 % y el 25 % de los casos atendidos en centros de referencia especializados, aunque las cifras varían según el nivel de atención sanitaria.

La incidencia del prurito sine materia aumenta de forma directamente proporcional a la edad. En pacientes mayores de 65 años, la prevalencia se dispara, en parte debido a la xerosis senil (que puede ser sutil y no considerarse una dermatosis inflamatoria clásica), la inmunosenescencia, y la alta carga de comorbilidades sistémicas crónicas (enfermedad renal crónica, hepatopatías, polifarmacia).

En el contexto de Latinoamérica, los datos epidemiológicos son más limitados y a menudo fragmentados, dependiendo de registros hospitalarios locales. Sin embargo, estudios retrospectivos en países como México, Brasil y Colombia sugieren que el prurito crónico sin lesiones primarias está fuertemente subregistrado. Un factor crítico en la región es la superposición con endemias parasitarias. Las infestaciones subclínicas por ectoparásitos (escabiosis paucisintomática) o helmintiasis (toxocariasis, estrongiloidiasis) pueden manifestarse como prurito sine materia antes del desarrollo de lesiones evidentes, lo que obliga a adaptar los algoritmos diagnósticos internacionales a la realidad epidemiológica local.

Etiopatogenia y fisiopatología

La comprensión de la fisiopatología del prurito ha avanzado de manera exponencial, alejándose de la visión reduccionista que lo consideraba únicamente una variante de la vía del dolor mediada exclusivamente por la histamina. Hoy sabemos que el prurito sine materia está mediado principalmente por vías pruritogénicas no histaminérgicas, lo que explica la refractariedad casi universal de estos cuadros a los antihistamínicos convencionales.

El sistema del prurito se inicia en las terminaciones nerviosas libres amielínicas (fibras C) y pobremente mielinizadas (fibras A-delta) ubicadas en la epidermis y la unión dermoepidérmica. Estas neuronas sensoriales expresan una vasta gama de receptores que responden a estímulos químicos endógenos y exógenos. Entre los receptores más críticos para el prurito no histaminérgico destacan los Receptores Acoplados a Proteínas G Relacionados con el gen Mas (MRGPRs, como el MRGPRX4 que responde a las sales biliares en la colestasis), el Receptor Activador de Proteasa 2 (PAR-2), y los receptores de canales iónicos de potencial transitorio (TRPV1, TRPV3, TRPA1 y TRPM8).

Además, las citocinas pruritogénicas desempeñan un papel central, incluso en ausencia de inflamación cutánea visible. La Interleucina-31 (IL-31), producida por células T y macrófagos, se une directamente a sus receptores en los nervios sensoriales, desencadenando señales a través de la vía JAK/STAT. Otras citocinas como la IL-4, la IL-13 y la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) también sensibilizan las neuronas aferentes.

Cuando se evalúan las causas subyacentes del prurito sine materia, la patogenia difiere según el origen:

1. **Origen Sistémico:**
    - **Prurito urémico (Enfermedad Renal Crónica):** Involucra un desequilibrio en los receptores opioides (sobreactivación de los receptores mu-opioides y subactivación de los receptores kappa-

opioides a nivel central y periférico), microinflamación sistémica y neuropatía urémica.

- **Prurito colestásico:** No es causado directamente por la bilirrubina, sino por la acumulación de ácidos biliares, lisofosfatídico (LPA) y la enzima autotaxina, que activan directamente las terminales nerviosas pruritogénicas.
- **Trastornos hematológicos y linfomas:** En la policitemia vera o el linfoma de Hodgkin, la liberación sistémica de mediadores inflamatorios atípicos, proteasas, y factores de crecimiento nervioso promueven la excitación neuronal periférica.

2. **Origen Neuropático:**
   Resulta de una lesión o enfermedad del sistema nervioso periférico (ej. prurito braquiorradial, notalgia parestésica por compresión radicular) o central (tumores espinales, esclerosis múltiple). Hay una descarga ectópica espontánea de las neuronas de la vía del prurito.
3. **Origen Psicógeno/Somatomorfo:**
   Asociado a trastornos obsesivo-compulsivos, depresión mayor y trastornos delirantes. La percepción del prurito se amplifica a nivel del córtex cerebral (corteza cingulada anterior y la ínsula), perpetuando el ciclo prurito-rascado.

En todos estos procesos crónicos ocurre una "sensibilización central" y periférica: los umbrales de estimulación disminuyen, de forma que estímulos táctiles indoloros o no pruriginosos (como el roce de la ropa) son percibidos como prurito, un fenómeno conocido como "alocnesis".

Manifestaciones clínicas y variantes

El fenotipo clínico del prurito sine materia es engañoso precisamente por su falta de expresión visual primaria. Los pacientes describen sensaciones de ardor, quemazón, "insectos caminando bajo la piel" (formicación), pinchazos o picor profundo inabarcable.

La topografía y la temporalidad del síntoma son claves para orientar el diagnóstico etiológico:

- **Prurito generalizado:** Orientará fuertemente hacia causas sistémicas. El prurito urémico tiende a ser difuso pero a menudo más severo en la espalda y los brazos. El colestásico afecta típicamente las palmas y las plantas antes de generalizarse y empeora notoriamente por la noche.
- **Prurito localizado:** Sugiere una etiología neuropática. La notalgia parestésica afecta clásicamente el área infraescapular medial, predominantemente unilateral. El prurito braquiorradial afecta la cara dorsolateral de los antebrazos y se exacerba con la exposición solar o con patología de la columna cervical.
- **Variante acuagénica:** El prurito desencadenado inmediatamente después del contacto con el agua (independientemente de su temperatura) sin lesiones urticariales es un signo de alta especificidad para la policitemia vera y otros síndromes mieloproliferativos.

Con el tiempo, el ciclo incesante de picor y rascado induce la aparición de lesiones cutáneas secundarias. Es vital no confundirlas con la dermatosis causal. Estas incluyen: excoriaciones lineales, costras hemáticas, liquenificación (Liquen simple crónico), hiperpigmentación postinflamatoria y, en estadios avanzados, nódulos fibróticos hiperqueratósicos característicos del prurigo nodular. La presencia de lesiones secundarias simétricas en áreas accesibles al paciente (con el clásico respeto de la zona interescapular conocido como el "signo de la mariposa") es patognomónica de un trastorno pruriginoso mediado por el rascado intenso.

Diagnóstico

El abordaje diagnóstico debe ser meticuloso, secuencial e iterativo. En un paciente sin dermatosis evidente, el médico se convierte en investigador.

Historia Clínica Completa:

Debe documentarse la cronología (inicio, duración), el patrón temporal (predominio nocturno, estacional), los factores desencadenantes (agua, estrés, sudor), las características de la sensación (quemazón versus picor superficial) y los tratamientos previos fallidos. Es obligatorio interrogar sobre síntomas constitucionales (pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna, astenia) que alerten sobre neoplasias hematológicas u ocultas. Debe realizarse una revisión exhaustiva de medicamentos, ya que fármacos como los inhibidores de la ECA, opioides, antipalúdicos y estatinas pueden inducir prurito subclínico.

Examen Físico:
Se requiere un examen minucioso de toda la superficie corporal, incluyendo mucosas, cuero cabelludo, pliegues interglúteos y uñas, buscando pequeñas pistas de enfermedades ocultas (ej., microvesículas de escabiosis interdigital que el paciente no ha notado, dermatografismo). El examen linfático, abdominal (hepatoesplenomegalia) y tiroideo es indispensable.

Dermatoscopia:
La dermatoscopia, tradicionalmente usada en oncología cutánea, es invaluable aquí. Permite descartar xerosis extrema microscópica, y resulta crítica para la identificación del signo del "ala delta" (la cabeza y las patas anteriores del ácaro *Sarcoptes scabiei* al final de un surco), permitiendo descartar infestación paucisintomática en pacientes con alta higiene.

Pruebas de Laboratorio y Gabinete:
El cribado inicial debe estar dirigido a descartar las causas sistémicas más probables. El algoritmo básico incluye:

- Biometría hemática completa (buscando policitemia, eosinofilia, linfocitosis atípica).
- Velocidad de sedimentación globular (VSG) y Proteína C reactiva (PCR).
- Perfil bioquímico completo (Glucosa, Urea, Creatinina, TFG estimada).

- Perfil hepático exhaustivo (Bilirrubinas, AST, ALT, Fosfatasa Alcalina, GGT).
- Pruebas de función tiroidea (TSH, T4 libre).
- Hierro sérico, ferritina y capacidad de fijación de hierro.
- Screening de infecciones crónicas: VIH, VHB, VHC.
- En casos seleccionados: LDH y electroforesis de proteínas séricas para descartar trastornos linfoproliferativos.

Histopatología y Pruebas Especiales:
La biopsia cutánea en piel aparentemente sana generalmente resulta inespecífica. Sin embargo, está justificada para realizar inmunofluorescencia directa (IFD) si se sospecha un penfigoide ampolloso en fase prodrómica (no ampollosa). En esta variante, el paciente puede presentarse exclusivamente con prurito sine materia meses antes de desarrollar placas urticariformes o ampollas. En caso de prurito neuropático, la resonancia magnética cervical o torácica está indicada ante signos focales neurológicos o topografía sugestiva.

Diagnóstico diferencial
El principal diagnóstico diferencial del prurito sine materia radica en identificar dermatosis inflamatorias incipientes o sutiles ("dermatosis ocultas").

Entre las más relevantes destacan:

- **Xerosis cutánea profunda:** Especialmente en ancianos o por lavados excesivos. Aunque la piel parezca normal a simple vista, la barrera epidérmica está alterada.
- **Escabiosis paucisintomática (incógnita):** Pacientes que se bañan varias veces al día o usan esteroides tópicos, eliminando las lesiones clásicas, pero manteniendo la infestación y la hipersensibilidad al ácaro.
- **Penfigoide ampolloso pre-ampolloso:** Como se mencionó, un prurito intratable en un paciente mayor de 70 años debe levantar siempre esta sospecha.
- **Micosis fungoides (Linfoma cutáneo de células T) en fase de parche temprano:** Puede presentarse con

lesiones tan sutiles que parecen piel normal o ligera sequedad, acompañadas de prurito feroz.

- **Dermatitis atópica de inicio en el adulto:** Con predominio de prurito y escaso eritema en las primeras etapas.

Tratamiento

El manejo del prurito sine materia requiere una escalera terapéutica escalonada y a menudo multidisciplinar. Al tratarse de prurito mediado por vías no histaminérgicas, el uso de antihistamínicos (especialmente los de segunda generación como cetirizina o loratadina) resulta ineficaz y debe desaconsejarse como terapia primaria, salvo en casos de componente urticarial asociado. Los antihistamínicos de primera generación (hidroxizina, clorfenamina) solo aportan valor mediante su efecto sedante secundario, útil para interrumpir el rascado nocturno, pero con alto riesgo de efectos adversos anticolinérgicos y deterioro cognitivo en la población geriátrica.

1. Medidas Generales y Tópicas (Primera Línea)

Independientemente de la etiología, la optimización de la barrera cutánea es obligatoria.

- **Emolientes:** Uso diario de cremas ricas en ceramidas, ácidos grasos libres y urea (5-10 %) para reparar alteraciones subclínicas de la barrera.
- **Agentes refrescantes y antipruriginosos tópicos:** Mentol (1-3 %), alcanfor, polidocanol (3-5 %) proporcionan un alivio rápido, aunque transitorio, activando los canales TRPM8 (receptores de frío) que inhiben las señales de prurito de las fibras C.
- **Moduladores neuronales tópicos:** La capsaicina tópica (0.025-0.1 %), aplicada 3-4 veces al día tras una fase de desensibilización, depleta la sustancia P de los nervios periféricos, siendo muy útil en prurito localizado (neuropático).

Terapia Sistémica (Segunda y Tercera Línea)
Cuando las medidas tópicas fallan, se debe instaurar terapia sistémica dirigida a la neuromodulación.

- **Gabapentinoides:** La pregabalina (75-300 mg/día) y la gabapentina (300-1800 mg/día) son la piedra angular en el prurito neuropático y el prurito urémico. Actúan inhibiendo la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio voltaje-dependientes en el sistema nervioso central, reduciendo la excitabilidad neuronal.
- **Antidepresivos moduladores:**
    - *Mirtazapina* (15-30 mg/día): Especialmente útil por su bloqueo de los receptores 5-HT2 y 5-HT3, con excelente perfil en prurito nocturno y prurito oncológico.
    - *Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)*: Paroxetina o sertralina han demostrado alta eficacia clínica en el prurito psicógeno, colestásico y paraneoplásico, disminuyendo la percepción cortical del picor.
    - *Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN)*: Duloxetina (30-60 mg/día) es altamente efectiva en trastornos neuropáticos (prurito braquiorradial).
- **Moduladores Opioides:** Para el prurito colestásico severo y el prurito urémico refractario, antagonistas de los receptores opioides mu como naltrexona (50 mg/día) o agonistas de los receptores kappa como butorfanol (spray nasal) restauran el tono opioide endógeno alterado que favorece el picor. La nalfurafina es un agonista kappa aprobado específicamente para el prurito urémico en Japón.

Tratamientos Físicos y Fototerapia

La fototerapia con luz ultravioleta B de banda estrecha (UVB-BE) ejerce un poderoso efecto antipruriginoso, antiinflamatorio y depletor de terminaciones nerviosas epidérmicas. Es una opción segura y con alto nivel de evidencia para pacientes con enfermedad renal crónica y prurito paraneoplásico.

Poblaciones Especiales

- *Embarazo:* El prurito sine materia intenso y generalizado en el tercer trimestre es muy sugestivo de colestasis intrahepática del embarazo. Requiere monitorización obstétrica urgente debido al riesgo de sufrimiento y muerte fetal. El tratamiento de elección es el ácido ursodesoxicólico.
- *Inmunosuprimidos y oncológicos:* Deben investigarse reacciones a fármacos biológicos o quimioterapéuticos y síndromes paraneoplásicos. Los corticoides sistémicos deben usarse con extrema cautela y preferir los gabapentinoides.

Pronóstico, complicaciones y seguimiento

El prurito sine materia es una condición intrínsecamente crónica y recurrente. El pronóstico varía radicalmente según la patología subyacente. Si se identifica y corrige la causa (ej. extirpación de una neoplasia oculta o resolución de una colestasis biliar transitoria), el prurito desaparece por completo. Sin embargo, en enfermedades sistémicas incurables (insuficiencia renal en diálisis sin opción a trasplante) o cuadros neuropáticos degenerativos, el objetivo terapéutico es paliativo, buscando reducir la intensidad del síntoma a un nivel tolerable.

Las complicaciones derivan de dos fuentes: el síntoma en sí y las consecuencias del rascado. La falta de sueño crónica, la ansiedad, la ideación suicida y la depresión clínica severa son secuelas devastadoras y altamente prevalentes. Físicamente, la disrupción continua de la barrera por el rascado predispone a sobreinfecciones

bacterianas (impétigo secundario), celulitis, y desfiguración cosmética permanente por cicatrices e hiperpigmentación.

El seguimiento debe ser estrecho (cada 1-3 meses inicialmente). En aquellos pacientes en quienes no se encuentra una causa en el cribado inicial (verdadera categoría idiopática), el protocolo exige repetir las pruebas de laboratorio, radiografías de tórax y ecografías abdominales anualmente para vigilar el posible desarrollo tardío de un linfoma o tumor sólido que estuviera en fase incipiente y silente.

Riesgos emergentes y perspectivas futuras

El envejecimiento global de la población representa el principal riesgo epidemiológico, previéndose un aumento exponencial de los casos de prurito crónico asociado a comorbilidades sistémicas y polifarmacia en la próxima década. Un riesgo iatrogénico emergente en este grupo es la sobreprescripción continua de antihistamínicos sedantes, que no solo retrasan el diagnóstico correcto, sino que aumentan significativamente el riesgo de caídas, fracturas y demencia en el adulto mayor.

Las perspectivas futuras son prometedoras gracias a la irrupción de terapias diana. Los antagonistas del receptor IL-31 (como nemolizumab) y los inhibidores de las cinasas Janus (inhibidores de JAK, como abrocitinib, upadacitinib y ruxolitinib) están mostrando resultados extraordinarios en la interrupción rápida de la señal de prurito independientemente de su origen etiológico, bloqueando las vías de señalización de múltiples citocinas pruritogénicas. Asimismo, el desarrollo de antagonistas específicos del receptor MRGPRX4 abrirá una nueva era en el tratamiento del prurito colestásico, permitiendo terapias a medida basadas en la firma neuro-molecular del paciente.

TABLA 1: Clasificación clínica del prurito crónico (Basada en los criterios IFSI)

Grupo IFSI	Descripción Clínica	Ejemplos Comunes
Grupo I	Prurito en piel enferma (con lesiones dermatológicas primarias evidentes al inicio)	Dermatitis atópica, psoriasis, urticaria, penfigoide ampolloso florido
Grupo II	Prurito en piel sana (Prurito sine materia, sin dermatosis primaria activa observable)	Prurito urémico, prurito colestásico, prurito asociado a linfoma, patología psiquiátrica
Grupo III	Prurito con lesiones cutáneas secundarias crónicas prominentes (inducidas por rascado)	Prurigo nodular, liquen simple crónico, excoriaciones psicógenas severas

TABLA 2: Abordaje diagnóstico inicial del paciente con prurito sine materia

Sistema a Evaluar	Sospecha Clínica / Etiología	Pruebas de Laboratorio y Gabinete Sugeridas
Renal	Enfermedad Renal Crónica, Prurito	Creatinina sérica, Nitrógeno Ureico (BUN), TFG estimada,
Hepático / Biliar	Colestasis biliar primaria, VHC, daño	Bilirrubina total y fraccionada, Fosfatasa
Hematológico / Oncológico	Policitemia vera, Linfoma de Hodgkin,	Biometría Hemática, VSG, LDH, Frotis de sangre
Endocrino	Hipertiroidismo, Hipotiroidismo,	TSH, T4 libre, Glucosa en ayunas, HbA1c
Carencial	Anemia ferropénica (el déficit de hierro causa	Hierro sérico, Ferritina, Capacidad Total de Fijación

TABLA 3: Diagnóstico diferencial de "dermatosis ocultas" que simulan prurito sine materia

Enfermedad Oculta	Pistas Clínicas y Anamnésicas	Herramienta Diagnóstica Clave
Escabiosis Incógnita	Uso previo de esteroides tópicos, prurito familiar, empeoramiento nocturno severo	Dermatoscopia de pliegues (signo del ala delta), raspado cutáneo

Penfigoide Ampolloso Pre-ampolloso	Edad >70 años, prurito intratable, lesiones eritematosas transitorias inespecíficas	Inmunofluorescencia Directa (IFD) en biopsia de piel perilesional o sana
Xerosis Senil Severa	Ancianos, baños prolongados con agua muy caliente, descamación fina casi imperceptible	Examen clínico detallado, resolución con terapia emoliente intensiva
Micosis Fungoides (Fase de Parche)	Prurito refractario, áreas de piel con textura en papel de fumar, predominio en áreas cubiertas	Biopsia cutánea múltiple, Inmunohistoquímica para linfocitos T

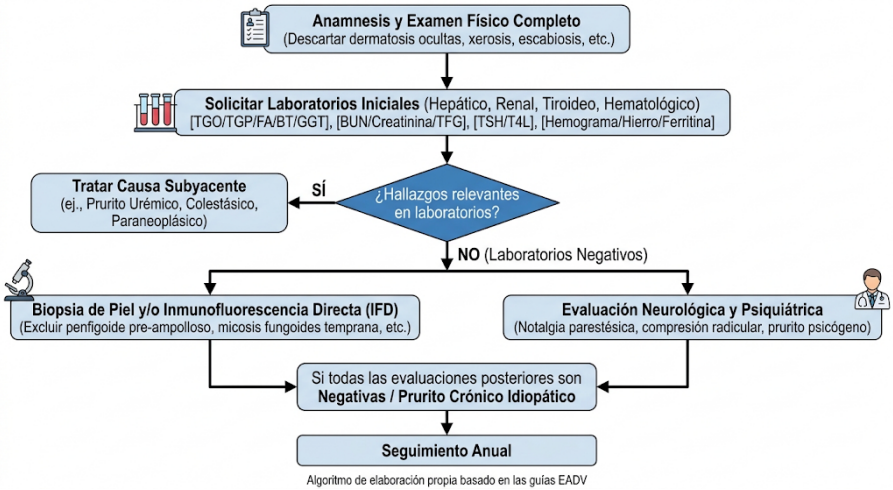
TABLA 4: Opciones terapéuticas sistémicas para el prurito sine materia

Fármaco (Clase)	**Dosis Inicial Recomendada**	**Indicación Principal / Perfil Clínico**	**Nivel de Evidencia / Comentarios**
Gabapentina (Anticonvulsivante)	100-300 mg/día (titular hasta 1800 mg)	Prurito neuropático, Prurito urémico	Alto. Requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal.
Pregabalina (Anticonvulsivante)	25-75 mg/día (titular hasta 300 mg)	Prurito neuropático, Prurito urémico	Alto. Alternativa a gabapentina, mejor absorción oral.
Mirtazapina (Antidepresivo atípico)	7.5-15 mg/noche	Prurito nocturno severo, Prurito oncológico	Moderado. Útil por su efecto inductor del sueño. Cuidado con aumento de peso.

Sertralina (ISRS)	25-50 mg/día	Prurito colestásico, Prurito psicógeno	Moderado-Alto. Excelente perfil de seguridad hepática.
Naltrexona (Antagonista Opioide)	25-50 mg/día	Prurito colestásico severo refractario	Moderado. Puede desencadenar síndrome de abstinencia si hay uso oculto de opioides.

Figuras y Algoritmos Clínicos

Pie de figura: Algoritmo estructurado para el abordaje diagnóstico del prurito sine materia, maximizando la detección de patologías subyacentes.

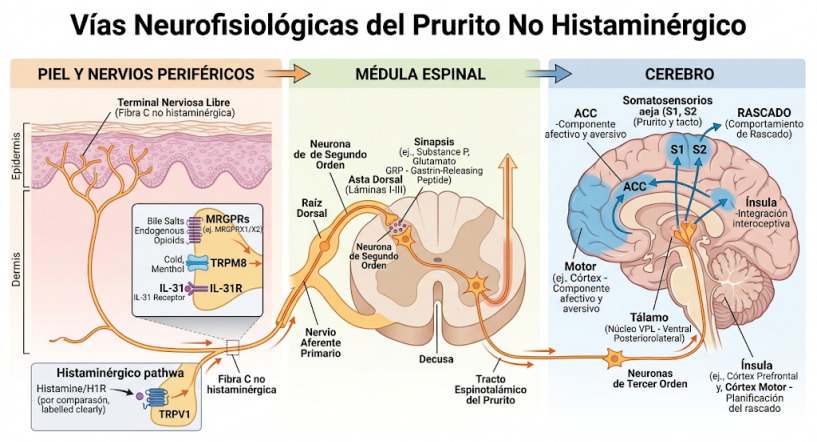


Algoritmo de elaboración propia basado en las guías EADV

Manifestaciones secundarias al rascado (excoriaciones) en un paciente adulto con prurito de origen hepático. Se observa la indemnidad relativa en el área interescapular (signo de la mariposa).



Mecanismos fisiopatológicos del prurito sistémico, destacando los receptores pruritogénicos no dependientes de histamina, base racional para las terapias neuromoduladoras.



Signo del "ala delta" en dermatoscopia. Herramienta indispensable para descartar escabiosis paucisintomática en pacientes con prurito sin exantema evidente.



Puntos clave para la práctica clínica

- **El prurito sine materia es un síntoma centinela.** La ausencia de lesiones cutáneas inflamatorias no descarta gravedad; por el contrario, obliga a iniciar un cribado exhaustivo en busca de enfermedades renales, hepáticas, endocrinas u ocultas (neoplasias hematológicas).
- **Abandono del paradigma histaminérgico.** El prurito sistémico, neuropático y psicógeno no está mediado por la histamina. Prescribir antihistamínicos de segunda generación como terapia de rescate suele ser un ejercicio ineficaz.
- **Cuidado con las dermatosis invisibles.** Antes de clasificar un prurito como originado por enfermedad sistémica, siempre se deben descartar la xerosis profunda, la escabiosis subclínica (indispensable el uso del dermatoscopio) y el penfigoide ampolloso en su fase no ampollosa (especialmente en población geriátrica).

- **Los moduladores neurológicos son la piedra angular.** Los gabapentinoides (gabapentina, pregabalina) y los antidepresivos (sertralina, mirtazapina) constituyen el tratamiento de primera elección sistémica, atacando las vías aferentes alteradas y la sensibilización central.
- **La cronología es orientadora clínica.** Un prurito de predominio agudo tras el baño sugiere policitemia vera; un empeoramiento nocturno intenso con afectación palmoplantar orienta hacia colestasis; una localización focalizada y unilateral es casi invariablemente de origen neuropático radicular.
- **Seguimiento vigilante ante etiología idiopática.** Un diagnóstico de "prurito crónico idiopático" debe ser un diagnóstico de exclusión temporal. Es mandatario revaluar al paciente con analíticas de sangre y estudios de imagen de forma periódica para desenmascarar procesos linfoproliferativos lentos.

Bibliografía

1. Yosipovitch G, Bernhard JD. Chronic pruritus. N Engl J Med. 2013;368(17):1625-34. DOI: 10.1056/NEJMcp1208814.
2. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. Acta Derm Venereol. 2007;87(4):291-4. DOI: 10.2340/00015555-0305.
3. Weisshaar E, Szepietowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Giménez-Arnau AM, et al. European S2k Guideline on Chronic Pruritus. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(7):1204-1221. DOI: 10.1111/jdv.15530.
4. Elmariah S, Kim BS, Berger TG, et al. Practical approaches for diagnosis and management of chronic pruritus. J Am Acad Dermatol. 2021;84(3):747-760. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.07.087.
5. Legat FJ, Weisshaar E, Schmelz M, Weiss M, Lotti T. Pruritus and Systemic Disease. In: Fitzpatrick's Dermatology, 9e. McGraw-Hill Education; 2019.

6. O'Neill JL, Yosipovitch G. The diagnosis and management of chronic pruritus in the elderly. J Am Acad Dermatol. 2011;65(3):1-14. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.07.039.
7. Mettang T, Kremer AE. Uremic pruritus. Kidney Int. 2015;87(4):685-691. DOI: 10.1038/ki.2013.454.
8. Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, Forner C, Riepe C, Augustin M, et al. European academy of dermatology and venereology European pruritus guideline: evaluating patients with chronic pruritus. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(10):2191-2200. DOI: 10.1111/jdv.16738.
9. Kwatra SG. Advances in the systemic treatment of chronic pruritus. Expert Rev Clin Pharmacol. 2020;13(4):351-364. DOI: 10.1080/17512433.2020.1755257.
10. Matsuda KM, Sharma D, Schonfeld AR, Kwatra SG. Gabapentin and pregabalin for the treatment of chronic pruritus. J Am Acad Dermatol. 2016;75(3):619-625.e6. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.05.008.
11. Williams KA, Kwatra SG. Pathogenesis and treatment of chronic pruritus. J Am Acad Dermatol. 2020;83(6):1527-1538. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.06.015.
12. Rinaldi G. The Itch-Scratch Cycle: A Review of the Mechanisms. Skin Appendage Disord. 2019;5(2):87-93. DOI: 10.1159/000490864.

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: **978-9907-801-82-8**
Velseris Manta, Ecuador
Septiembre: 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.