

Tratado de Dermatología

**Allison Mishell Avellan Aguirre
Nayely Monserrate Solorzano Ponce
Jessica Andrea Flores Cumba
Katherine Solange Salcedo Silva
Angie Gissella Encarnación Flores**

Tratado de Dermatología

Consejo Editorial

María Claudia Parejo Ortiz, Universidad Cooperativa de Colombia

Paula Andrea Mesa Casalins, Universidad Libre Barranquilla

César Augusto Guzmán, Universidad del Sinú Cartagena

Revisores

Mauricio Alexander Tafur Suárez, Fundación Universitaria San Martín

Amy Nathaly Verduga Solis, Universidad Central del Ecuador

Esteban Sebastian Vaca Auz, Universidad Técnica Del Norte

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: 978-9907-801-52-1 Cámara Ecuatoriana del Libro

<http://doi.org/10.56470/978-9907-801-52-1>

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



Índice de Autores

Allison Mishell Avellan Aguirre

Médico Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

Médico General Coordinadora de Farmacia Centralizada-Fomat

Medical Research

Nayely Monserrate Solorzano Ponce

Médico Cirujano Universidad Técnica de Manabí

Maestría en Seguridad y Salud Ocupacional Universidad de las Américas

Medico General en Funciones Hospitalarias en Hospital de Especialidades Portoviejo

Jessica Andrea Flores Cumba

Médico General Universidad Central del Ecuador

Katherine Solange Salcedo Silva

Médico General Escuela Superior Politécnica de Chimborazo

Médico General Particular

Angie Gissella Encarnación Flores

Médico Universidad Técnica de Machala

Médico Residente Clínica Aguilar

Índice

Queratosis actínica	6
Allison Mishell Avellan Aguirre	6
Melanoma cutáneo	28
Nayely Monserrate Solorzano Ponce	28
Carcinoma Espinocelular	47
Jessica Andrea Flores Cumba	47
Nevos melanocíticos	66
Katherine Solange Salcedo Silva	66
Pitiriasis Rosada	90
Angie Gissella Encarnación Flores	90

Queratosis actínica

Allison Mishell Avellan Aguirre

Introducción y definición

La queratosis actínica (QA), también denominada queratosis solar, es la lesión premaligna más frecuente de la piel y representa un motivo de consulta predominante en la práctica dermatológica diaria. Clásicamente definida como una neoplasia intraepidérmica formada por queratinocitos atípicos que se desarrolla sobre piel crónicamente fotodañada, la QA se sitúa en el extremo inicial de un espectro de transformación maligna que culmina en el carcinoma epidermoide (CE) invasivo.

Desde una perspectiva nosológica, el término "queratosis actínica" ha sido objeto de extenso debate académico. Debido a sus características histológicas, moleculares y genéticas que se superponen con las del carcinoma epidermoide *in situ* y el carcinoma invasivo, muchos autores y dermatopatólogos abogan por la terminología de "neoplasia intraepidérmica queratinocítica" (KIN, por sus siglas en inglés) o "carcinoma epidermoide *in situ* incipiente". Esta recategorización subraya que la QA no es meramente una lesión "precancerosa" con riesgo de transformación, sino que, en sí misma, constituye la fase biológicamente incipiente de la carcinogénesis cutánea no melanoma.

El concepto de QA no puede entenderse aisladamente sin abordar la teoría del "campo de cancerización" cutáneo. Las lesiones clínicamente visibles están rodeadas por áreas de piel fotodañada aparentemente sana, pero que albergan alteraciones genéticas y subclones celulares aberrantes listos para progresar a neoplasias macroscópicas. El abordaje integral de la queratosis actínica, por ende, ha evolucionado de la simple destrucción de la lesión clínica a la profilaxis y tratamiento del campo de cancerización subyacente.

Epidemiología

La epidemiología de la queratosis actínica está indisolublemente ligada a la exposición crónica a la radiación ultravioleta (RUV) y a las características fenotípicas de la población. Se estima que su prevalencia aumenta de forma lineal y constante con cada década de la vida, convirtiéndose en un hallazgo casi universal en individuos mayores de 70 años con fototipos claros.

Prevalencia e Incidencia:

Las tasas de prevalencia varían drásticamente según la latitud geográfica. En regiones ecuatoriales o países con alta insolación como Australia, la prevalencia de QA en adultos mayores de 40 años oscila entre el 40% y el 60%. En el hemisferio norte, estudios poblacionales en Europa (como el Estudio de Rotterdam) sitúan la prevalencia en torno al 28% al 38% en adultos de edad avanzada, siendo consistentemente mayor en varones que en mujeres (con una relación que puede llegar a 2:1 o 3:1). En Estados Unidos, se estima que más de 40 millones de personas padecen de al menos una queratosis actínica, traducándose en una carga económica sustancial para el sistema de salud público y privado.

Factores de Riesgo:

- 1. Radiación Ultravioleta (RUV):** Es el factor etiológico principal. Tanto la exposición ocupacional (agricultores, marineros, trabajadores de la construcción) como la recreacional (deportes al aire libre, uso de cámaras de bronceado) están directamente correlacionadas con la carga lesional.
- 2. Fenotipo cutáneo:** Los individuos con fototipos I y II de Fitzpatrick (piel clara que se quema fácilmente y raramente se broncea, cabello rubio o pelirrojo, ojos claros) poseen la mayor susceptibilidad debido a la menor fotoprotección intrínseca proporcionada por la eumelanina.
- 3. Edad y Sexo:** La acumulación del daño actínico a lo largo de las décadas explica su alta incidencia en la senectud. La mayor prevalencia en hombres se atribuye históricamente a factores ocupacionales y a una menor adherencia histórica al uso de fotoprotectores, además de la alopecia androgénica que expone el cuero cabelludo.

4. **Inmunosupresión:** Un factor de riesgo crítico. Los receptores de trasplantes de órganos sólidos (TOS) bajo terapia inmunosupresora crónica (especialmente con inhibidores de la calcineurina, azatioprina y voriconazol) tienen una incidencia de QA hasta 250 veces mayor y una progresión a carcinoma epidermoide mucho más rápida y agresiva.
5. **Síndromes genéticos:** Entidades raras como el xeroderma pigmentoso, el albinismo oculocutáneo y el síndrome de Rothmund-Thomson predisponen al desarrollo de QA en etapas extraordinariamente tempranas de la vida, frecuentemente durante la infancia o adolescencia.

Etiopatogenia y fisiopatología

La génesis de la queratosis actínica es un proceso multifactorial impulsado fundamentalmente por la mutagénesis inducida por los rayos ultravioleta (especialmente UVB, longitud de onda 280-320 nm, y en menor medida UVA, 320-400 nm). La RUV ejerce un efecto dual: induce alteraciones genéticas directas e indirectas en el ADN de los queratinocitos y provoca una profunda inmunosupresión local en el microambiente cutáneo.

Daño del ADN y mutaciones conductoras:

La radiación UVB es directamente absorbida por el ADN, provocando la formación de fotoproductos covalentes, principalmente dímeros de ciclobutano pirimidina (CPDs) y fotoproductos 6-4 (6-4PPs). Si los sistemas de reparación del ADN (como la reparación por escisión de nucleótidos) fallan o se ven abrumados, estos fotoproductos durante la replicación celular generan transiciones características de citosina a timina ($C \rightarrow T$) o dímeros de doble transición ($CC \rightarrow TT$). Estas se conocen clásicamente como "firmas mutacionales de la radiación UV".

El gen supresor de tumores *TP53* (ubicado en el cromosoma 17p13.1) es el objetivo primario en la patogenia de la QA. Más del 70% de las queratosis actínicas presentan mutaciones en *TP53* (principalmente en los codones 245, 247 o 248)⁷. Fisiológicamente, la proteína p53 actúa como el "guardián del genoma", deteniendo el ciclo celular en G1 ante el daño del ADN para permitir su reparación, o induciendo la apoptosis si el daño es irreparable. La mutación en

TP53 inactiva este punto de control, permitiendo la supervivencia y expansión clonal de queratinocitos genéticamente aberrantes. Esta expansión clonal es un hallazgo temprano en la piel crónicamente expuesta al sol, formando parches microscópicos de células mutadas.

Otras vías moleculares:

Además de *TP53*, el exoma de las queratosis actínicas muestra una altísima carga mutacional que incluye genes críticos como *NOTCH1* y *NOTCH2* (reguladores clave de la diferenciación escamosa que actúan como supresores tumorales en la epidermis), *HRAS*, *CDKN2A* y miembros de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La hiperactivación aberrante de la vía RAS/RAF/MEK/ERK estimula la proliferación celular incontrolada.

Inmunosupresión inducida por UV y estrés oxidativo:

La radiación UV causa una depleción funcional y morfológica de las células de Langerhans en la epidermis, altera la presentación antigénica e induce un estado de tolerancia mediante la producción local de citocinas inmunosupresoras (como IL-10 y TNF-alfa) y el reclutamiento de linfocitos T reguladores (Tregs). Esta falla en la inmunovigilancia impide que el sistema inmune reconozca y elimine los queratinocitos neoplásicos emergentes. Adicionalmente, la radiación UVA genera especies reactivas de oxígeno (ROS) que causan daño indirecto al ADN mediante estrés oxidativo (ej. formación de 8-oxo-2'-desoxiguanosina) y promueven la degradación del colágeno dérmico, resultando en la elastosis solar que actúa como estroma facilitador para la progresión neoplásica.

El concepto del Campo de Cancerización:

Propuesto originalmente por Slaughter en 1953 para el tracto aerodigestivo y adaptado posteriormente a la dermatología, este concepto describe la presencia de daño genético extenso en un tejido sometido a la acción crónica de un carcinógeno (la luz solar). En la piel, esto se traduce en que la epidermis peri-lesional, clínicamente normal, ya alberga queratinocitos con mutaciones en *TP53* y pérdida de la heterocigosidad. Clínicamente, el campo de cancerización se manifiesta mediante signos de fotodaño: lentigos solares, telangiectasias, elastosis solar cutánea, atrofia epidérmica y múltiples QA subclínicas. La comprensión de este fenómeno justifica por qué el tratamiento dirigido exclusivamente a la lesión visible suele ser

seguido por la recurrencia o la aparición de lesiones nuevas (metacrónicas) en las proximidades.

Manifestaciones clínicas

Las queratosis actínicas se presentan característicamente en áreas anatómicas crónicamente expuestas al sol: la cara (especialmente en la región frontal, malar y el puente nasal), el cuero cabelludo alopecico en varones, los pabellones auriculares (hélix y antihélix), el cuello posterior y lateral, el escote (área de la "V"), las superficies extensoras de los antebrazos y el dorso de las manos.

La presentación clínica clásica consiste en máculas, pápulas o placas eritematosas, de tamaño variable (generalmente entre 3 y 10 milímetros, aunque pueden confluir en placas mayores), mal delimitadas, que están cubiertas por una escama seca, adherente, áspera o costrosa. Es un axioma dermatológico clásico afirmar que "la queratosis actínica se palpa mejor de lo que se ve", dado que la hiperqueratosis superficial confiere una textura áspera similar a la del papel de lija. El desprendimiento manual de la escama por parte del paciente suele revelar una base eritematosa que puede sangrar de forma puntiforme. Las lesiones suelen ser asintomáticas, aunque algunos pacientes refieren prurito leve, escozor o sensibilidad, especialmente tras la exposición solar intensa o al palparlas.

Variantes clínicas y formas de presentación:

1. **Queratosis actínica eritematosa o clásica:** Mácula con eritema basal y escama fina que confiere la sensación táctil de lija.
2. **Queratosis actínica hipertrófica (hiperqueratósica):** Se presenta como una pápula o placa gruesa, sobreelevada, con abundante acumulación de queratina de color blanco-amarillento o grisáceo. Se localizan frecuentemente en el dorso de las manos y antebrazos. Su distinción clínica del carcinoma epidermoide invasivo es a menudo un reto, requiriendo un umbral bajo para la biopsia.
3. **Cuerno cutáneo:** Constituye una variante morfológica extrema de la QA hipertrófica en la que la queratina se apila verticalmente, formando una protrusión cónica y sólida cuya altura supera al menos la mitad del diámetro de su base. Es imperativo recordar que un "cuerno cutáneo" es un

diagnóstico clínico descriptivo, y su base puede ocultar desde una queratosis actínica benigna o una verruga vulgar, hasta un carcinoma epidermoide invasivo en la base de implantación.

4. **Queratosis actínica pigmentada:** Frecuente en pacientes de fototipos un poco más altos o asiáticos. Se observa como una mácula escamosa y asimétrica con hiperpigmentación de tonalidad marrón oscura o grisácea que puede superar 1 cm de diámetro. Plantea un diagnóstico diferencial crítico con el lentigo maligno, motivo por el cual la evaluación dermatoscópica es obligatoria.
5. **Queratosis actínica atrófica:** Carece de la escama característica. Se presenta como una mácula eritematosa de superficie lisa y atrófica, ocasionalmente con telangiectasias tenues sobre una piel circundante marcadamente inelástica y fotodañada.
6. **Queratosis actínica liquenoide:** Variedad poco común que clínicamente puede mimetizar el liquen plano o un lupus eritematoso discoide inicial, presentando un halo inflamatorio eritemato-violáceo debido al infiltrado liquenoide dérmico subyacente que intenta destruir las células atípicas.
7. **Queilitis actínica:** Se define como la manifestación de la queratosis actínica en la semimucosa labial, afectando de manera abrumadora al labio inferior debido a su mayor ángulo de exposición a los rayos solares cenitales. Se manifiesta por atrofia del bermellón, pérdida de los pliegues labiales normales (borramiento de la línea cutáneo-mucosa), eritema difuso, descamación persistente, fisuras y, en estadios avanzados, formación de leucoplasia, úlceras focales e induración. La queilitis actínica posee una tasa de progresión a carcinoma epidermoide significativamente superior al de las QA cutáneas, y las metástasis linfáticas son más frecuentes.



Dermatoscopia y hallazgos por imagen

La dermatoscopia, particularmente la dermatoscopia de contacto con luz polarizada (DLP), ha revolucionado el diagnóstico no invasivo de la queratosis actínica, incrementando la sensibilidad y especificidad diagnóstica frente al mero examen clínico. El modelo de progresión propuesto por Zalaudek y colaboradores es fundamental para comprender las etapas evolutivas, especialmente en lesiones faciales.

Patrones dermatoscópicos de la QA facial no pigmentada:

Debido a la presencia de múltiples folículos pilosos en la cara, la QA desarrolla un patrón folicular característico:

- **Estadio temprano (Patrón en fresa o *strawberry pattern*):** Consiste en un pseudo-retículo eritematoso (red vascular de vasos lineales rectos u ondulados muy finos que rodean los folículos pilosos) combinado con aperturas foliculares prominentes rellenas de tapones queratósicos de color amarillento y rodeadas por un halo blanquecino circular (halo perifolicular). En conjunto, esta disposición de ostium amarillos sobre un fondo rojo vascularizado remeda la superficie de una fresa.
- **Signo de la roseta:** Exclusivamente visible bajo luz polarizada cruzada, se observan cuatro puntos blancos

dispuestos en forma de trébol de cuatro hojas, producto de la interacción de la luz polarizada con los folículos pilosos



[FIGURA 2: Imágenes dermatoscópicas comparativas. Izquierda: Patrón en fresa clásico de una QA facial (eritema de fondo, pseudorred vascular y halos perifoliculares blancos con tapones queratósicos amarillos). Derecha: QA hiperqueratósica mostrando escama opaca blanca-amarillenta gruesa central. — Fuente sugerida: *Atlas de Dermatoscopia*]

alterados y la hiperqueratosis perifolicular.

Dermatoscopia de la QA hipertrófica:

En las lesiones de mayor grosor, o ubicadas extrafacialmente, el eritema y la red vascular pueden ocultarse por el grosor de la queratina. Predomina un fondo blanco amarillento o marrón opaco sin estructura, descamación superficial gruesa en parches, y en ocasiones escama central y queratina en forma de pequeños cuernos cutáneos incipientes. A veces es posible observar vasos puntiformes o glomerulares distribuidos irregularmente, lo cual exige descartar un CE invasivo o enfermedad de Bowen.

Dermatoscopia de la QA pigmentada:

Supone un reto diagnóstico mayor. Se caracteriza por múltiples puntos o glóbulos gris-pizarra (por melanófagos en dermis papilar), estructuras granulares anulares o pseudo-redes pigmentadas incompletas. A diferencia del lentigo maligno, las QA pigmentadas tienden a preservar la arquitectura folicular (aperturas foliculares asimétricas pero presentes) y con frecuencia conservan una escama superficial blanquecina, vasos lineales finos y puntos grises que rodean a las salidas foliculares, careciendo de las típicas estructuras

romboidales hiperpigmentadas y el engrosamiento asimétrico de los folículos del lentigo maligno.

Otras técnicas de imagen:

- **Microscopía Confocal de Reflectancia (MCR):** Técnica in vivo que permite resoluciones casi histológicas. En la QA, se observa atipia arquitectural en la capa espinosa (patrón en panal de abejas desorganizado), queratinocitos polimorfos atípicos (pleomorfismo) con núcleos prominentes y pérdida de los límites celulares normales.
- **Tomografía de Coherencia Óptica (OCT):** Útil para evaluar el grosor de la epidermis y detectar disrupción focal de la unión dermoepidérmica, ayudando en el diagnóstico de lesiones limítrofes entre QA gruesa y carcinoma microinvasivo.

Histopatología

El sello distintivo histológico de la queratosis actínica es la proliferación de queratinocitos atípicos confinados al espesor de la epidermis, sin invasión más allá de la membrana basal.

Los hallazgos epidérmicos incluyen:

- **Atipia celular:** Los queratinocitos de la capa basal y porciones inferiores del estrato espinoso presentan pleomorfismo celular y nuclear, hipercromatismo, pérdida de la polaridad (los ejes mayores de los núcleos no se disponen paralelos entre sí), mitosis frecuentes e incluso figuras mitóticas atípicas.
- **Alteración de la diferenciación queratínica:** Disqueratosis (queratinización prematura o individual) de queratinocitos de la capa espinosa.
- **Alteraciones en el estrato córneo:** Hiperqueratosis variable predominantemente con áreas de paraqueratosis focal (retención de núcleos en el estrato córneo). Es clásico observar una alternancia de columnas de ortoqueratosis sobre áreas de epidermis conservada (por ejemplo, sobre los infundíbulos foliculares conservados, dando el signo del "paraguas") y columnas de paraqueratosis sobre la epidermis interfolicular atípica.

- **Brotes epidérmicos (Budding):** Proliferaciones digitiformes de queratinocitos atípicos que se proyectan hacia la dermis papilar, respetando la membrana basal.

Los hallazgos en la dermis subyacente revelan la marca crónica del sol:

- **Elastosis solar (elastosis actínica):** Depósito masivo de fibras elásticas basófilas degeneradas y fragmentadas que sustituyen al colágeno normal en la dermis superior.
- **Infiltrado inflamatorio:** De intensidad variable, de predominio linfocitario, a veces con características liquenoides en las QA liquenoides, que representa la respuesta inmune local.

Gradación histológica (Sistema KIN / Roewert-Huber):

A semejanza del cuello uterino (CIN), se ha propuesto clasificar el grado de atipia:

- **KIN I (Leve):** La atipia queratinocítica se limita al tercio inferior de la epidermis (estrato basal). Paradójicamente, Fernández-Figueras y colaboradores han demostrado que la gran mayoría de los carcinomas epidermoides invasivos (hasta el 65%) surgen de lesiones tipo KIN I mediante una vía de diferenciación basal proliferativa que invade directamente la dermis ("vía diferenciada"), socavando el dogma de que se requiere progresión a través de espesor total (KIN III) para invadir¹¹.
- **KIN II (Moderada):** La atipia asciende y ocupa los dos tercios inferiores de la epidermis.
- **KIN III (Grave):** Atipia de todo el espesor de la epidermis (también conocida tradicionalmente como enfermedad de Bowen o carcinoma escamoso in situ propiamente dicho, aunque algunos autores distinguen sutiles diferencias genéticas).

Diagnóstico y criterios diagnósticos

El diagnóstico de la queratosis actínica es eminentemente clínico y se sustenta en la anamnesis (historia de exposición solar, edad, fototipo, inmunosupresión) y en la inspección visual combinada con la palpación metódica de la piel expuesta. La textura en "papel de lija"

de una pápula o mácula eritematosa en un área fotoexpuesta es patognomónica en la mayoría de los casos.

La dermatoscopia complementa y confirma el diagnóstico clínico, mejorando significativamente la detección temprana en el campo de cancerización.

Papel de la Biopsia Cutánea:

Si bien no es necesaria una confirmación histológica rutinaria para QA clásicas con presentaciones inequívocas, la biopsia (habitualmente en sacabocados o *punch*, a veces afeitado profundo) es un procedimiento mandatorio bajo ciertas circunstancias de "banderas rojas" que sugieren progresión a carcinoma epidermoide invasivo:

- 1. Induración sustancial de la base de la lesión.
- 2. Crecimiento nodular rápido.
- 3. Dolor localizado significativo a la palpación.
- 4. Ulceración, sangrado espontáneo o presencia de una escama que al ser desprendida revela lecho cruento persistente.
- 5. Lesiones que no responden al tratamiento médico tópico adecuado tras un ciclo completo (refratariedad).
- 6. Queratosis actínicas en pacientes profundamente inmunodeprimidos, dado su comportamiento agresivo.
- 7. Lesiones gruesas en la semimucosa labial (queilitis actínica indurada) y cuernos cutáneos en su base.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las queratosis actínicas debe ser exhaustivo y debe abordarse considerando la variante clínica (eritematosa, pigmentada o hipertrófica).

Tabla 1. Diagnóstico Diferencial de la Queratosis Actínica: Claves Clínicas y Dermatoscópicas

Entidad	Características Clínicas Clave	Claves Dermatoscópicas
---------	--------------------------------	------------------------

Carcinoma Epidermoide (CE) Invasivo	Nódulo indurado, ulcerado, costra central, doloroso o de crecimiento rápido. Bordes sobreelevados.	Vasos en horquilla gruesos, vasos polimorfos/lineales irregulares, queratina central masiva o úlcera, halos perivascuales blancos.
Enfermedad de Bowen (CE in situ)	Placa eritematosa bien delimitada, descamativa, de crecimiento lento centrífugo. A menudo mayor que la QA.	Vasos glomerulares y puntiformes agrupados en racimos (patrón en collar de perlas), escama superficial difusa blanca o amarilla.
Carcinoma Basocelular (CBC) Superficial	Placa eritematosa fina, borde perlado tenue (a menudo no evidente), con costras finas superficiales.	Vasos arborizantes finos, hojas de arce (si pigmentado), erosiones múltiples puntiformes, ausencia total de red de pigmento o queratina.
Queratosis Seborreica (QS)	Pápula/placa papilomatosa, "pegada" a la piel, color marrón a grisáceo, tapones foliculares prominentes.	Quistes de milium, tapones comedonianos, fisuras cerebriformes, vasos en horquilla regulares.
Lentigo Maligno (LM)	Mácula pigmentada asimétrica, bordes irregulares, varios tonos de marrón/negro, progresión muy lenta en cara.	Círculos asimétricos, pigmentación gris perianexial asimétrica, estructuras romboidales e invasión de la red perifolicular.

Lupus Eritematoso Cutáneo (Discoide)	Placa eritematosa con centro atrófico, descamación en "tachuela" adherente al arrancar, alopecia cicatricial local.	Tapones queratósicos foliculares densos, telangiectasias gruesas sin patrón específico, ausencia de patrón en fresa vascular.
--------------------------------------	---	---

Clasificación y estadificación

La clasificación clínica más extendida y útil para dirigir el tratamiento empírico de las lesiones individuales es la de **Olsen** (1991), que correlaciona el aspecto clínico y la hiperqueratosis visible, guiando el esfuerzo destructivo o tópico a emplear.

Tabla 2. Clasificación Clínica de las Queratosis Actínicas (Grados de Olsen)

Grado	Descripción Clínica	Correlación Táctil	Enfoque Terapéutico General
Grado 1	Lesión plana (mácula), eritematosa o de color rosado pálido, sin hiperqueratosis visible a simple vista.	Se palpa mejor de lo que se ve. Sensación muy fina de lija leve.	Terapia tópica (imiquimod, 5-FU, tirbanibulina), PDT. Alta tasa de resolución.
Grado 2	Pápula eritematosa de grosor moderado, hiperqueratósica. Fácil de ver y palpar.	Superficie francamente áspera, costra adherente de moderado espesor.	Crioterapia, legrado, terapia tópica prolongada o PDT.
Grado 3	Placa o nódulo grueso, hiperqueratosis severa o verrugosa. Cuerno cutáneo.	Francamente gruesa, masa sólida de queratina, induración inicial en la base.	Biopsia o exéresis quirúrgica (alta sospecha de carcinoma invasivo subyacente).

Tratamiento

El enfoque terapéutico de la queratosis actínica ha experimentado una transformación paradigmática. Las guías clínicas contemporáneas, incluyendo las directrices de la *American Academy of Dermatology* (AAD) de 2021 y el Foro Europeo de Dermatología (EADV)² enfatizan que el tratamiento no solo debe apuntar a la erradicación de lesiones individuales (terapia dirigida a la lesión), sino también al tratamiento extenso de la piel fotodañada periférica para prevenir la emergencia de nuevas lesiones (terapia dirigida al campo).

Terapias dirigidas a la lesión (Lesion-directed therapies)

Indicadas para pacientes con un número limitado de QA bien delimitadas y espacialmente separadas (típicamente ≤ 5 lesiones en un área concreta).

- **Crioterapia con nitrógeno líquido (-196 °C):** Es el pilar del tratamiento mundial. Ejerce daño citotóxico directo mediante la formación de cristales de hielo intra y extracelulares y estasis vascular secundaria. Para QA Grado 1-2, el aerosol abierto o aplicador de contacto por 5 a 10 segundos es altamente efectivo (tasas de curación del 70-80%). Las desventajas incluyen dolor agudo, formación de ampollas, e hipopigmentación permanente en el sitio tratado secundaria a la sensibilidad al frío de los melanocitos.
- **Cirugía y Legrado (Curetaje) con electrocoagulación:** Preferido para QA gruesas (Olsen 3) o hiperqueratósicas recalcitrantes. El curetaje permite "sentir" el tejido (el tejido tumoral es friable frente a la dermis subyacente fibrosa) y enviar el material para estudio histopatológico, descartando CE invasivo de forma simultánea.

2. Terapias dirigidas al campo de cancerización (Field-directed therapies)

Obligatorias para pacientes con QA múltiples (clásicamente >5 -6 lesiones en una región anatómica, ej. toda la cara o el cuero cabelludo calvo) o evidencia fotoclínica de campo de cancerización extenso. Actúan induciendo inflamación citotóxica en células con atipia incipiente no visibles macroscópicamente.

- **5-Fluorouracilo (5-FU) tópico (0.5%, 1%, 4% y 5%):** Es un análogo de pirimidina que bloquea la enzima timidilato

sintasa, impidiendo la síntesis de ADN, siendo letal para las células en fase S de rápida división. La presentación al 5% aplicada 1-2 veces al día durante 2 a 4 semanas es una de las modalidades más antiguas y con mayor evidencia de eficacia a largo plazo. Su limitante principal es la toxicidad cutánea predecible (eritema intenso, costras, dolor, erosiones) que condiciona abandono terapéutico. La combinación de 5-FU al 0.5% con ácido salicílico al 10% ha mostrado sinergismo para promover penetración, acortando tiempos. Otra alternativa moderna emergente (fuera de indicación formal pero respaldada en ensayos) es la combinación de 5-FU 5% con calcipotriol, logrando respuestas robustas en tan solo 4-6 días mediadas por una vía inmunológica TSLP dependiente.

- **Imiquimod (5%, 3.75%, 2.5%):** Modificador de la respuesta biológica. Actúa como un agonista del receptor tipo Toll 7 (TLR7) presente en las células dendríticas plasmacitoides, induciendo una poderosa liberación local de citocinas proinflamatorias e inmunomoduladoras, principalmente Interferón-alfa, IL-6 y TNF-alfa. La crema al 5% se aplica dos veces por semana durante 16 semanas, mientras que las concentraciones menores (3.75%) permiten ciclos más cortos (diariamente por 2 semanas, descanso de 2 semanas y repetición de 2 semanas) diseñadas para tratar campos amplios como la cara entera o cuero cabelludo alopecico entero. Se acompaña de intensa reacción inflamatoria local e incluso pseudogripal sistémica leve.
- **Diclofenaco sódico al 3% en ácido hialurónico:** Fármaco antiinflamatorio no esteroideo que inhibe a la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2). En la carcinogénesis UV inducida, la sobreexpresión de COX-2 conduce a aumento de prostaglandinas E2, disminución de la apoptosis y estimulación de la angiogénesis. El diclofenaco tópico frena este proceso. Su pauta requiere aplicaciones dos veces al día por al menos 60 a 90 días. Se caracteriza por un perfil de tolerabilidad superior al 5-FU y al imiquimod (menor eritema severo), pero su eficacia es comparativamente más modesta.
- **Tirbanibulina al 1% en pomada:** La adición más reciente a las directrices terapéuticas y aprobada por la FDA/EMA. Es un inhibidor sintético de la polimerización de los microtúbulos y antagonista de las quinasas Src,

interrumpiendo la mitosis en metafase e induciendo rápida apoptosis celular en queratinocitos altamente proliferativos. Su principal ventaja sobre el 5-FU es su régimen posológico ultra corto (aplicación una vez al día durante solo 5 días consecutivos) con eficacia de resolución completa a las 8 semanas que oscila entre el 44-54%. Las reacciones cutáneas locales son significativamente menores y de rápida resolución en comparación con agentes clásicos, mejorando el cumplimiento terapéutico drásticamente.

- **Terapia Fotodinámica (PDT):** Involucra la aplicación de un agente fotosensibilizante tópico profilíptico (ácido 5-aminolevulínico [ALA] o metil-aminolevulinato [MAL]), que penetra preferentemente en los queratinocitos neoplásicos debido a su alta tasa metabólica y daño en la barrera del estrato córneo. En las mitocondrias, el profármaco se biotransforma en Protoporfirina IX (PpIX). Tras una incubación (1 a 3 horas), se ilumina el área con luz roja (630 nm) o luz azul (415 nm), lo cual excita la PpIX, que transfiere energía al oxígeno molecular, generando radicales libres y especies reactivas de oxígeno letales que causan muerte celular por necrosis o apoptosis localizada. Las guías recomiendan fuertemente la PDT por sus excelentes resultados cosméticos. La **PDT con luz de día (Daylight-PDT)** ha minimizado su principal defecto metodológico, el dolor punzante trans-procedimiento, al inducir una activación gradual y continua del fotosensibilizante a través de la exposición a la luz solar ambiental supervisada por el paciente (aproximadamente 2 horas de luz día), logrando igual eficacia pero tolerancia absoluta en campos extensos faciales.

Tabla 3. Comparativa de Tratamientos de Campo de Cancerización (Field-Directed Therapy)

Medicamento /Terapia	Mecanismo de Acción Principal	Pauta / Duración	Efectos Secundarios Comunes	Eficacia Relativa y Ventajas

5-Fluorouracilo (5%)	Antimetabolito pirimídico, detiene síntesis de ADN.	1-2 veces/día, 2 a 4 semanas .	Eritema severo, ardor, erosiones confluentes, costras.	Alta. Gold-standard histórico , económico, alto grado de aclaramiento de campo.
Imiquimod (5%)	Agonista TLR7, induce Interferón-alfa y citotoxicidad celular celular.	2-3 veces/semana, hasta 16 semanas .	Eritema intenso, costras, síntomas pseudogripales.	Alta eficacia. Puede conferir "memoria inmunológica" que frena recidivas .
Tirbanibulina (1%)	Inhibidor de microtúbulos y Src quinasa celular.	1 vez/día por 5 días consecutivos.	Eritema transitorio o leve-moderado, descamación fina.	Moderada/Alta. Excelente tolerabilidad y el régimen más corto disponible, promoviendo adhesión .

Diclofenaco al 3% (con AH)	Inhibidor COX-2, antiangiogénico y pro-apoptótico.	2 veces/día por 60 a 90 días.	Sequedad, prurito leve, fototoxicidad leve.	Baja/Moderada. Útil en pacientes frágiles o aquellos que no toleran inflamaciones severas.
PDT Tópica (MAL/ALA)	Producción de ROS mediante Protoporfirina IX y luz.	Sesiones clínicas únicas (repetibles en 1 a 4 semanas).	Dolor intenso durante iluminación (luz roja), fototoxicidad días pos.	Alta. Tratamiento en consulta asegura adherencia total. Excelentes resultados cosméticos a largo plazo.

Pronóstico y seguimiento

La historia natural de la queratosis actínica es dinámica y paradójicamente impredecible a nivel individual. Existen tres destinos potenciales para una QA no tratada a lo largo del tiempo: persistencia, regresión espontánea o progresión a CE.

Estudios longitudinales prospectivos indican que la tasa de regresión espontánea de QA individuales puede ser considerablemente alta (entre 15% y 63% en el transcurso de un año), comúnmente en respuesta a una estricta limitación solar o respuestas inmunitarias endógenas mediadas por células T. Sin embargo, estas mismas lesiones frecuentemente recidivan ("lesiones cíclicas").

El riesgo de transformación de una lesión única aislada en carcinoma epidermoide invasivo es variable en la literatura, pero las estimaciones consensuadas sugieren que el riesgo a un año oscila entre 0.025% y 16% por lesión. No obstante, la métrica verdaderamente relevante es el riesgo acumulativo por paciente. Un paciente de 70 años con un campo de cancerización severo (más de 10-20 QA en el rostro) asume un riesgo individual de desarrollar un CE a lo largo de 10 años que oscila entre el 6% y el 10% de forma global. Es importante recalcar, como han demostrado diversos autores, que la apariencia clínica inicial (Grado de Olsen) no predice qué lesión invadirá, ya que las lesiones KIN I de "bajo grado" clínico son estadísticamente el origen del mayor porcentaje de carcinomas invasivos debido a su alta prevalencia.

Pautas de Seguimiento y Prevención:

Los pacientes diagnosticados y tratados por QA deben ser inscriptos en un régimen de seguimiento a largo plazo. Se recomienda revisiones dermatológicas integrales del tegumento (screening de cáncer de piel completo) cada 6 a 12 meses, acortándose a intervalos trimestrales en pacientes receptores de TOS o con inmunodeficiencias profundas.

La intervención profiláctica esencial e innegociable es la implementación de fotoprotección estricta. El uso de filtros solares de amplio espectro ($\text{FPS} \geq 50$, que bloqueen adecuadamente UVB y UVA), aplicados a la dosis correcta (2 mg/cm^2) de forma rutinaria y repetitiva, ha demostrado en ensayos clínicos controlados doble ciego que no solo previene la génesis de nuevas QA, sino que induce activamente la regresión de las QA preexistentes al detener la injuria del ADN, permitiendo a los sistemas inmunológicos y de reparación restablecer el equilibrio cutáneo homeostático. También se ha incorporado el uso de suplementos orales como la **Nicotinamida** (vitamina B3) en dosis de 500 mg dos veces al día. Este derivado actúa como un precursor del NAD/NADP que potencia el metabolismo energético celular, optimizando la reparación del ADN inducida por los UVB, habiendo demostrado una reducción del 13-23% en el desarrollo de nuevas queratosis actínicas en ensayos fase III frente a placebo en poblaciones de alto riesgo.

Puntos clave / Conclusiones

- La queratosis actínica es una neoplasia queratinocítica intraepidérmica inducida por daño solar crónico, biológicamente equivalente a un carcinoma epidermoide *in situ* temprano y portadora potencial de progresión a cáncer invasivo.
- Su fisiopatología depende de la firma mutacional UVB (transiciones C a T) con alteración crítica de genes reguladores celulares, siendo *TP53* la diana central que permite la expansión clonal de queratinocitos atípicos.
- El diagnóstico clínico es generalmente suficiente y la dermatoscopia de polarización ayuda significativamente en formas atípicas (evaluando el patrón pseudorreticular "en fresa"). La biopsia se reserva para lesiones sospechosas, hipertróficas o de evolución agresiva (falla a terapia).
- El abordaje moderno del tratamiento exige la transición paradigmática de tratar no solo lesiones solitarias (con métodos destructivos como crioterapia) sino de realizar una terapia de campo (5-FU, imiquimod, tirbanibulina, PDT) para frenar la transformación tumoral en el lecho epidérmico fotodañado periférico.
- El seguimiento periódico sistemático y la fotoprotección integral son los puntales profilácticos ineludibles a largo plazo para disminuir la carga global de carcinogénesis escamosa.

Bibliografía

1. Eisen DB, Asgari MM, Bennett DD, Connolly SM, Dellavalle RP, Freeman EE, et al. Guidelines of care for the management of actinic keratosis. J Am Acad Dermatol. 2021;85(4):e209-e233.
2. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, Correia O, Erdmann R, Foley P, et al. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum - Short version. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(11):2069-2079.

3. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(1 Pt 2):11-17.
4. Willenbrink TJ, Ruiz ES, Cornejo CM, Schmults CD, Arron ST, Jambusaria-Pahlajani A. Field cancerization: Definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(3):709-717.
5. Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlathshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol.* 2013;133(8):1971-1978.
6. Ratushny V, Gober MD, Hick R, Ridky TW, Seykora JT. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of non-melanoma skin cancer. *J Clin Invest.* 2012;122(2):464-472.
7. Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, Simon JA, Sharma HW, Kimmelman J, et al. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature.* 1994;372(6508):773-776.
8. South AP, Purdie KJ, Watt SA, Haldenby S, den Breems N, Dimon M, et al. NOTCH1 mutations occur early during cutaneous squamous cell carcinogenesis. *J Invest Dermatol.* 2014;134(10):2630-2638.
9. Zalaudek I, Giacomel J, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Micantonio T, Di Stefani A, et al. Dermoscopy of facial nonmelanoma skin cancer: morphology, grading, and correlation with histology. *Arch Dermatol.* 2006;142(10):1328-1333.
10. Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis - an update. *Br J Dermatol.* 2007;157 Suppl 2:18-20.
11. Fernández-Figueras MT, Carrato C, Sáenz X, Puig L, Musulen E, Ferrándiz C, Ariza A. Actinic keratosis with atypical basal cells (AK I) is the most common lesion producing invasive squamous cell carcinoma of the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(5):991-997.
12. Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C, Callen JP, Glazer SD, Huntley A, et al. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(5 Pt 1):738-743.

13. Blauvelt A, Kempers S, Lain E, Schlesinger T, Tying S, Forman S, et al. Phase 3 Trials of Tirbanibulin Ointment for Actinic Keratosis. *N Engl J Med*. 2021;384(6):512-520.
14. Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, Braathen LR. European consensus recommendations for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications - an update. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(5):536-544.
15. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;169(3):502-518.

Melanoma cutáneo

Nayely Monserrate Solorzano Ponce

Introducción y definición

El melanoma cutáneo representa la neoplasia maligna originada en los melanocitos, células derivadas de la cresta neural embrionaria, cuya función fisiológica principal es la producción de melanina y la protección contra la radiación ultravioleta (RUV). Aunque constituye aproximadamente el 4% de todos los cánceres de piel, es el responsable de más del 80% de las muertes asociadas a neoplasias dermatológicas, lo que lo convierte en el tumor cutáneo más letal.

Históricamente considerado una enfermedad huérfana de tratamientos efectivos en estadios avanzados, el paradigma del melanoma ha experimentado una revolución sin precedentes en la última década. El advenimiento de las terapias dirigidas contra mutaciones específicas (como BRAF y MEK) y la inmunoterapia (inhibidores de puntos de control inmunitario como anti-PD-1 y anti-CTLA-4) ha transformado radicalmente el pronóstico de la enfermedad metastásica. No obstante, el diagnóstico precoz mediante la evaluación clínica, la dermatoscopia y la confirmación histopatológica sigue siendo el pilar fundamental para garantizar la curación quirúrgica en fases tempranas. Este capítulo aborda de manera exhaustiva y basada en la evidencia actual la epidemiología, etiopatogenia, presentación clínica, diagnóstico y manejo integral del melanoma cutáneo.

Epidemiología

La incidencia del melanoma ha aumentado de forma sostenida a nivel mundial en las últimas cinco décadas, especialmente en poblaciones de ascendencia caucásica. Según datos de GLOBOCAN 2020, se diagnosticaron aproximadamente 324.635 nuevos casos en todo el mundo, con alrededor de 57.043 muertes atribuibles a esta neoplasia.

Las tasas de incidencia muestran una marcada heterogeneidad geográfica, estrechamente ligada a la latitud y al fototipo predominante en la población. Australia y Nueva Zelanda presentan

las tasas más altas del mundo (superiores a 35-40 casos por 100.000 habitantes/año), seguidas por América del Norte y Europa Occidental. En contraste, las poblaciones asiáticas, africanas y latinoamericanas con fototipos altos (Fitzpatrick IV-VI) presentan incidencias significativamente menores (menos de 2 casos por 100.000 habitantes/año), aunque en estos grupos los melanomas suelen diagnosticarse en estadios más avanzados y predomina el subtipo acral lentiginoso.

Factores de riesgo

El desarrollo del melanoma es multifactorial, resultando de una compleja interacción entre la predisposición genética y los factores ambientales:

- **Exposición a la radiación ultravioleta (RUV):** Es el factor ambiental carcinogénico primario. A diferencia del carcinoma espinocelular, que se asocia con daño solar crónico y acumulativo, el melanoma se correlaciona fuertemente con un patrón de exposición solar intermitente y aguda, particularmente las quemaduras solares con ampollas durante la infancia y la adolescencia. El uso de cabinas de bronceado artificial emisoras de rayos UVA también se ha establecido como un carcinógeno de Clase I, aumentando el riesgo de melanoma hasta en un 75% si la exposición comienza antes de los 35 años.
- **Fenotipo cutáneo:** Los individuos con fototipos de Fitzpatrick I y II (piel clara, dificultad para broncearse, tendencia a quemaduras), cabello rojo o rubio, y ojos claros (azules o verdes) presentan un riesgo sustancialmente elevado. La presencia de efélides (pecas) es un marcador de susceptibilidad genética al daño por RUV.
- **Nevos melanocíticos:** La presencia de múltiples nevos melanocíticos comunes (más de 100) es uno de los factores de riesgo independientes más fuertes. Asimismo, la existencia de nevos atípicos (síndrome del nevo displásico) incrementa exponencialmente el riesgo, especialmente cuando se asocia a antecedentes familiares de melanoma.
- **Factores genéticos y hereditarios:** Aproximadamente el 5-10% de los melanomas son familiares. Las mutaciones germinales en el gen CDKN2A (que codifica las proteínas supresoras de tumores p16INK4a y p14ARF) son

responsables de hasta el 40% de los casos de melanoma familiar altamente penetrante. Otras mutaciones germinales menos frecuentes incluyen CDK4, BAP1, POT1, TERF2IP, y TERT. Variantes en el gen MC1R (receptor de melanocortina 1), responsables del fenotipo pelirrojo, confieren un riesgo moderado incluso en ausencia de exposición solar severa.

- **Inmunosupresión:** Los pacientes sometidos a trasplantes de órganos sólidos, con infección por VIH/SIDA o en terapias inmunosupresoras crónicas tienen un riesgo incrementado debido a la falla en la vigilancia inmunológica tumoral.

Etiopatogenia y fisiopatología

La carcinogénesis del melanoma es un proceso secuencial (melanomagénesis) impulsado por la acumulación de alteraciones genómicas y epigenéticas que confieren ventajas de supervivencia, proliferación sostenida y evasión de la apoptosis a los melanocitos. El Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) ha clasificado el melanoma cutáneo en cuatro subtipos moleculares principales, basándose en el patrón de mutaciones somáticas prevalentes: mutante BRAF, mutante RAS, mutante NF1 y Triple Wild-Type (triple negativo).

Vías de señalización molecular

1. **Vía MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase):** Es la cascada de señalización más frecuentemente hiperactivada en el melanoma (presente en más del 70% de los casos). Las mutaciones activadoras en el oncogén BRAF se detectan en aproximadamente el 50% de los melanomas cutáneos, siendo la sustitución del aminoácido valina por ácido glutámico en la posición 600 (BRAF V600E) responsable del 80-90% de estas mutaciones. Esta alteración provoca una fosforilación constitutiva e independiente de ligandos de MEK y, posteriormente, de ERK, induciendo una proliferación celular incontrolada. Las mutaciones en NRAS (frecuentemente en el codón 61) constituyen el 15-20% de los casos y son mutuamente excluyentes con las mutaciones de BRAF.
2. **Vía PI3K/AKT/mTOR:** Esta vía paralela regula la supervivencia y el metabolismo celular. Su hiperactivación ocurre con frecuencia mediante la pérdida de función del gen supresor de tumores PTEN, lo que a menudo coexiste con

mutaciones en BRAF, facilitando la progresión tumoral y la resistencia intrínseca a la apoptosis.

- 3. Inmortalización celular y mutaciones del promotor TERT:** Las mutaciones somáticas en la región promotora de la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT) están presentes en hasta el 70-80% de los melanomas cutáneos por daño solar. Estas mutaciones impiden el acortamiento de los telómeros, confiriendo inmortalidad replicativa a las células neoplásicas y cooperando sinérgicamente con las mutaciones BRAF para promover una enfermedad más agresiva.

Microambiente tumoral y evasión inmunológica

El melanoma es una de las neoplasias más inmunogénicas debido a su alta carga mutacional tumoral (TMB), resultante de la firma de daño inducido por radiación UV. Esto genera numerosos neoantígenos reconocibles por los linfocitos T citotóxicos. Sin embargo, el melanoma desarrolla sofisticados mecanismos de escape inmunológico. El más crítico es la sobreexpresión de moléculas de inhibición de puntos de control, particularmente el ligando 1 de muerte programada (PD-L1), que se une al receptor PD-1 en los linfocitos T activados, induciendo su anergia o "agotamiento" (T-cell exhaustion). Adicionalmente, la secreción de citocinas inmunosupresoras (IL-10, TGF-beta) y el reclutamiento de células T reguladoras (Tregs) y células supresoras derivadas de linaje mieloide (MDSC) crean un microambiente hostil para la respuesta antitumoral natural.

Manifestaciones clínicas

El diagnóstico clínico temprano del melanoma se basa en el reconocimiento de cambios morfológicos sutiles en lesiones pigmentadas. La regla mnemotécnica ABCDE sigue siendo una herramienta de cribado universalmente aceptada: **A**simetría de forma; **B**ordes irregulares, festoneados o mal definidos; **C**olor heterogéneo (presencia de múltiples tonos de marrón, negro, azul, rojo o blanco); **D**íámetro superior a 6 mm; y **E**volución, siendo este último el criterio más sensible, indicando cualquier cambio en tamaño, forma, color, o la aparición de síntomas como prurito, sangrado o ulceración. Además, el signo del "patito feo" (ugly duckling sign), que identifica una lesión que se destaca

morfológicamente del resto de los nevos del paciente, es una estrategia diagnóstica altamente eficaz.

El melanoma cutáneo se clasifica clásicamente en cuatro subtipos clínico-patológicos principales, aunque la nueva clasificación de la OMS (2018) hace mayor énfasis en la relación con la exposición solar acumulada (CSD: Chronic Sun Damage).

Subtipos Clínicos Clásicos

1. **Melanoma de Extensión Superficial (MES):** Constituye aproximadamente el 70% de todos los melanomas en poblaciones caucásicas. Predomina en adultos de mediana edad. Se presenta como una mácula o placa asimétrica de bordes irregulares y coloración variada. Histológicamente se caracteriza por una fase de crecimiento radial prolongada antes de desarrollar invasión vertical profunda. Las localizaciones más frecuentes son la espalda en los hombres y las extremidades inferiores en las mujeres. A nivel molecular, está fuertemente asociado a mutaciones en BRAF V600E.
2. **Melanoma Nodular (MN):** Representa el 15-20% de los casos. A diferencia del MES, carece de una fase de crecimiento radial discernible y entra rápidamente en una fase de crecimiento vertical agresiva, lo que explica por qué suele diagnosticarse con un grosor de Breslow mayor y peor pronóstico. Clínicamente se manifiesta como un nódulo o pápula firme, de color negro azulado, a menudo con ulceración central temprana o sangrado. Ciertos casos carecen de pigmento (amelanóticos), presentándose como nódulos eritematosos o rosados que frecuentemente se confunden con granulomas piogénicos o carcinomas basocelulares nodulares.
3. **Lentigo Maligno Melanoma (LMM):** Constituye el 10-15% de los melanomas y representa la variante de daño solar crónico (alto CSD). Aparece característicamente en la piel fotodañada de individuos de edad avanzada (séptima y octava décadas de vida), predominantemente en el rostro, cuello y dorso de manos. Su fase in situ, denominada lentigo maligno (peca melanótica de Hutchinson), puede evolucionar lentamente durante años o décadas como una mácula de crecimiento centrífugo irregular con policromía reticular. La

aparición de pápulas o nódulos dentro de la mácula indica la invasión dérmica (LMM). Se asocia frecuentemente a mutaciones en NRAS o KIT, y a hipermutación de la carga tumoral.

4. **Melanoma Acral Lentiginoso (MAL):** Representa solo el 2-3% de los melanomas en poblaciones caucásicas, pero es el subtipo más común (hasta el 50-70%) en poblaciones africanas, asiáticas y latinoamericanas. Aparece en las superficies palmares, plantares y en el aparato subungueal, áreas no relacionadas clásicamente con la exposición a la RUV. Clínicamente se observa como una mácula irregular pigmentada en palmas o plantas, o como una melanoniquia longitudinal (banda pigmentada en la uña) que puede acompañarse de pigmentación periungueal en el pliegue proximal o lateral (Signo de Hutchinson). Su pronóstico tiende a ser peor debido a diagnósticos tardíos y a una biología tumoral intrínsecamente agresiva, con amplificaciones frecuentes en CCND1 y mutaciones en KIT.

Formas Variantes y Atípicas

- **Melanoma Amelanótico:** Carece de pigmento melanina clínicamente visible. Puede simular dermatitis, enfermedad de Bowen, carcinoma basocelular superficial o hemangiomas. Requiere un alto índice de sospecha clínica y biopsia ante lesiones rosadas de evolución atípica.
- **Melanoma Desmoplásico:** Variante rara y agresiva que típicamente ocurre en la cabeza y cuello de ancianos con daño solar crónico. Clínicamente se presenta como una placa o nódulo esclerótico, firme, similar a una cicatriz, a menudo sin pigmento. Presenta una alta tasa de neurotropismo histológico (invasión perineural) y recidiva local, aunque curiosamente menor incidencia de metástasis ganglionares regionales que el melanoma convencional.

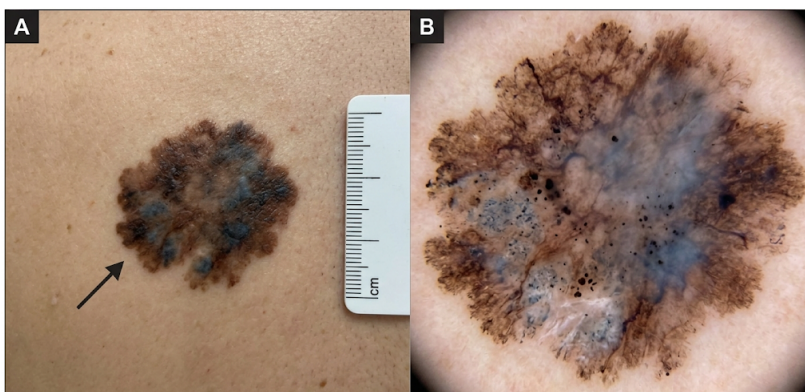


FIGURA 1: Fotografía clínica y dermatoscópica de un Melanoma de Extensión Superficial en la región interescapular, evidenciando asimetría arquitectónica, red de pigmento atípica, velo azul-blanco y estructuras de regresión — Fuente sugerida: Archivo clínico del autor / Base de datos dermatoscópica

Dermatoscopia y hallazgos por imagen

La dermatoscopia (microscopía de epiluminiscencia) es una técnica no invasiva obligatoria en la evaluación de lesiones pigmentadas, demostrando un incremento significativo en la sensibilidad y especificidad diagnóstica (20-30% de mejora) comparado con el examen a simple vista realizado por personal entrenado.

El análisis dermatoscópico sigue un método de dos pasos: primero, diferenciar una lesión melanocítica de una no melanocítica; segundo, diferenciar una lesión melanocítica benigna de una maligna utilizando métodos algorítmicos (análisis de patrones, regla del ABCD dermatoscópico, método de Menzies, o la lista de los 7 puntos).

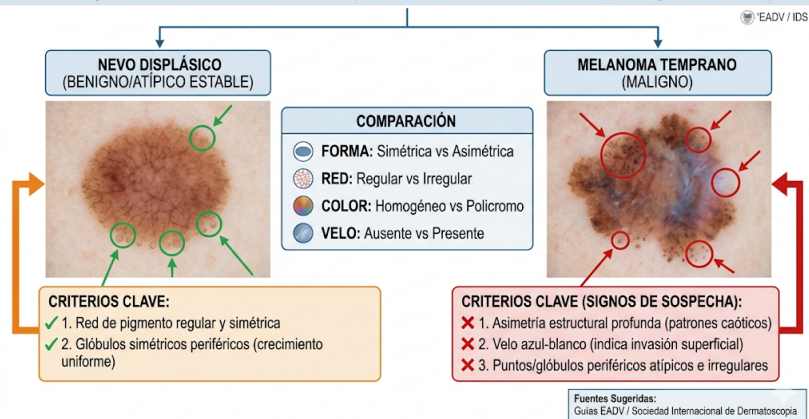
Criterios Dermatoscópicos de Melanoma

Los hallazgos característicos de melanoma (criterios específicos de melanoma) incluyen¹³:

- **Red de pigmento atípica:** Retículo pigmentado con líneas gruesas, mallas irregulares y finalizaciones abruptas en la periferia de la lesión.
- **Proyecciones periféricas irregulares (estrías o pseudópodos):** Estructuras lineales o bulbosas en la periferia de la lesión que indican un crecimiento radial activo asimétrico.

- **Velo azul-blanco:** Área confluyente sin estructuras, de color azul a gris pálido, con una cubierta blanquecina translúcida, histológicamente correspondiente a ortoqueratosis densa y melanófagos abundantes/melanoma en la dermis papilar.
- **Estructuras de regresión:** Áreas blancas (similar a cicatrices) y/o zonas de "peppering" (múltiples gránulos finos gris-azulados), que traducen fibrosis dérmica e infiltrado inflamatorio con incontinencia de pigmento.
- **Manchas de pigmento excéntricas o glóbulos atípicos:** Estructuras redondas u ovaladas de distribución asimétrica, tamaño, color y forma variables.
- **Patrones vasculares atípicos:** Presencia de vasos polimorfos (combinación de vasos puntiformes, lineales irregulares o en horquilla) acompañados frecuentemente de eritema de fondo o "vasos en sacacorchos" altamente sugestivos de melanoma nodular o amelanótico.

FIGURA 2: Algoritmo de reconocimiento dermatoscópico: Diferencias clave entre Nevo Displásico y Melanoma Temprano



En el melanoma acral, el patrón dermatoscópico característico es el **patrón paralelo de la cresta** (pigmento predominantemente en las crestas de los dermatoglifos), a diferencia de los nevos acrales que exhiben un patrón paralelo del surco.

Histopatología

El examen histopatológico sigue siendo el "patrón oro" absoluto para el diagnóstico definitivo y la estadificación inicial del melanoma. Para garantizar una interpretación precisa, la biopsia debe ser escisional con márgenes de 1 a 3 mm y llegar hasta el tejido celular subcutáneo superior.

Los hallazgos histológicos cardinales incluyen el crecimiento asimétrico de melanocitos atípicos, pérdida de la maduración celular en profundidad, migración pagetoide (ascenso de melanocitos neoplásicos aislados o en nidos a través del estrato espinoso y granuloso de la epidermis) y atipia citológica (pleomorfismo nuclear, nucléolos prominentes, figuras mitóticas atípicas).

Factores Pronósticos Histopatológicos Clave

1. **Espesor de Breslow:** Es el factor pronóstico independiente más importante en el melanoma primario. Se mide en milímetros (mm) utilizando un micrómetro ocular desde la capa granulosa de la epidermis (o la base de la úlcera si está presente) hasta la célula tumoral viable más profunda en la dermis o tejido subcutáneo.
2. **Ulceración:** Definida como la ausencia total del epitelio que recubre el melanoma, con evidencia de inflamación reactiva subyacente. Su presencia confiere un estadio patológico superior dentro de la clasificación AJCC, traduciendo una agresividad biológica mayor y peores tasas de supervivencia.
3. **Índice Mitótico:** Número de mitosis por milímetro cuadrado (mitosis/mm²). Refleja la tasa de proliferación del tumor. Aunque fue retirado como criterio para subdividir la categoría T1 en la 8va edición del AJCC, sigue siendo un reporte obligatorio por su indiscutible valor pronóstico.
4. **Infiltrado Linfocitario Tumoral (TILs):** La presencia de un infiltrado inmunológico en la base del tumor ("brisk", "non-brisk" o ausente) se asocia con la respuesta inmunológica del huésped; un infiltrado vigoroso (brisk) es de buen pronóstico.
5. **Invasión Linfovascular y Perineural:** Factores de riesgo independientes para recidiva local, tránsito o metástasis ganglionares y a distancia.

Inmunohistoquímica (IHQ)

El panel inmunohistoquímico es crucial en casos ambiguos, variantes desmoplásicas, melanomas metastásicos de primario desconocido o afectación ganglionar micrometastásica.

- **S100:** Altamente sensible (95-99%) pero poco específico (tiñe células de Langerhans, nervios, condrocitos).
- **SOX10:** Factor de transcripción nuclear altamente sensible y específico para linaje melanocítico y células de Schwann; fundamental en el diagnóstico del melanoma desmoplásico (que frecuentemente es negativo para HMB-45 y Melan-A).
- **HMB-45, Melan-A/MART-1, y Tyrosinasa:** Altamente específicos para melanocitos. HMB-45 típicamente marca la parte superior superficial de los nevos benignos y pierde intensidad en profundidad (maduración), mientras que en el melanoma mantiene o aumenta la tinción en la profundidad.
- **PRAME:** Preferentially expressed antigen in melanoma; un marcador emergente altamente útil, cuya expresión nuclear difusa está presente en melanomas pero generalmente ausente o débil en nevos benignos.

Diagnóstico y criterios diagnósticos

El abordaje diagnóstico requiere la integración minuciosa de la anamnesis (antecedentes familiares, historial de quemaduras solares, evolución de la lesión), el examen físico cutáneo completo (con el paciente desnudo, evaluando cuero cabelludo, mucosas y pliegues) y la dermatoscopia.

Ante cualquier lesión sospechosa clínica o dermatoscópicamente, el procedimiento estándar es la **biopsia escisional**. Las biopsias incisionales, por rasurado superficial (shave) o sacabocados (punch), están formalmente contraindicadas salvo excepciones muy específicas (lesiones faciales extensas como lentigo maligno o lesiones acrales gigantes donde la escisión primaria cause gran morbilidad funcional), ya que un rasurado superficial puede seccionar horizontalmente el tumor, impidiendo medir el espesor de Breslow verdadero y comprometiendo gravemente la estadificación y el plan terapéutico.

Diagnóstico Diferencial

El melanoma puede simular múltiples entidades benignas y malignas. La distinción clínica e histopatológica es fundamental.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial clínico y dermatoscópico del melanoma cutáneo

Entidad	Claves Clínicas	Hallazgos Dermatoscópicos Diferenciales
Nevo melanocítico atípico (displásico)	Lesiones asimétricas, bordes irregulares, diámetro >5 mm. Suele ser estable en el tiempo.	Red de pigmento engrosada pero preservada, distribución simétrica de componentes, ausencia de velo azul-blanco extenso.
Carcinoma Basocelular (CBC) pigmentado	Pápula perlada de crecimiento lento, bordes sobreelevados, telangiectasias.	Ausencia de red de pigmento. Nidos ovoides gris-azulados, glóbulos múltiples, hojas de arce, telangiectasias arborizantes.
Queratosis seborreica	Placa verrugosa o untuosa ("pegada"), aparición en edad adulta, frecuentemente múltiple.	Tapones córneos (pseudo-quistes), pseudo-aperturas foliculares, fisuras cerebriformes, bordes apolillados. No red de pigmento.
Granuloma piogénico	Nódulo eritematoso de crecimiento rápido y sangrado fácil, a menudo postraumático.	Áreas homogéneas rojas separadas por líneas blancas (collarete descamativo), lagunas rojizas. <i>Nota: Difícil de distinguir del melanoma amelanótico.</i>

Nevo de Spitz / Reed	Pápula eritematosa o pigmentada en niños o adultos jóvenes, crecimiento inicial rápido.	Patrón en "estallido de estrellas" (starburst), proyecciones periféricas distribuidas simétricamente en 360 grados.
Hematoma subcórneo (Talon noir)	Mácula oscura en áreas de apoyo plantar o palmar tras trauma agudo.	Coloración rojo-violácea homogénea. Patrón en guijarros o gotitas. La prueba de raspado elimina la sangre seca, descartando melanoma.

Clasificación y Estadificación

La estadificación determina el pronóstico y guía las decisiones quirúrgicas y sistémicas. Se basa en el sistema TNM del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, actualmente en su 8va edición (2017/2018)². Las modificaciones críticas en esta edición respecto a la previa incluyeron la redefinición de las categorías T1 basándose en el espesor medido en incrementos de 0.1 mm, el abandono del índice mitótico como divisor de la categoría T1, y una subdivisión mucho más granular del estadio III (compromiso nodal regional) y estadio IV.

Tabla 2. Clasificación del Tumor Primario (T) — AJCC 8va Edición (Resumen)

Categoría T	Espesor de Breslow	Estado de Ulceración
Tis	Melanoma in situ	No aplica
T1	≤ 1.0 mm	
- T1a	< 0.8 mm	Sin ulceración

- T1b	< 0.8 mm 0.8 a 1.0 mm	Con ulceración Con o sin ulceración
T2	> 1.0 a 2.0 mm	
- T2a	> 1.0 a 2.0 mm	Sin ulceración
- T2b	> 1.0 a 2.0 mm	Con ulceración
T3	> 2.0 a 4.0 mm	
- T3a	> 2.0 a 4.0 mm	Sin ulceración
- T3b	> 2.0 a 4.0 mm	Con ulceración
T4	> 4.0 mm	
- T4a	> 4.0 mm	Sin ulceración
- T4b	> 4.0 mm	Con ulceración

Categoría N (Ganglios Linfáticos Regionales): Se clasifica según el número de ganglios positivos y si la metástasis es clínicamente oculta (detectada por biopsia de ganglio centinela) o clínicamente aparente. La presencia de metástasis en tránsito, satelitosis o metástasis microsatelitosis clasifica automáticamente la enfermedad como estadio III mínimo.

Categoría M (Metástasis a Distancia): Clasificada según la localización anatómica (piel/partes blandas, pulmón, otros órganos viscerales, sistema nervioso central) y los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) sérica.

Tratamiento

El manejo del melanoma exige un abordaje multidisciplinario (dermatología, cirugía oncológica, oncología médica, radioterapia, patología). Las recomendaciones se fundamentan en guías internacionales consolidadas, tales como las de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) y ESMO/EADV/EDF3,4.

Manejo Quirúrgico del Tumor Primario

El pilar curativo es la ampliación de márgenes de la cicatriz de la biopsia escisional primaria. Esta ampliación lateral se realiza en función del espesor de Breslow definitivo. La escisión en profundidad debe llegar hasta la fascia muscular, incluyéndola o no según la escuela quirúrgica, garantizando un lecho celular subcutáneo completo.

Tabla 3. Márgenes Quirúrgicos Recomendados según el Espesor de Breslow

Espesor de Breslow	Margen Clínico Recomendado
Melanoma in situ	0.5 a 1.0 cm (cirugía micrográfica de Mohs o mapeo en LMM facial)
≤ 1.0 mm (T1)	1.0 cm
> 1.0 mm a 2.0 mm (T2)	1.0 a 2.0 cm
> 2.0 mm (T3 y T4)	2.0 cm

Biopsia de Ganglio Centinela (BGC)

La BGC es una herramienta de estadificación fundamental. Identifica micrometastásis en el primer ganglio de drenaje linfático de la cuenca regional.

- **Indicaciones:** Recomendada formalmente para melanomas > 0.8 mm de Breslow (T1b a T4). En tumores delgados (0.8 mm o menores), solo se discute si hay ulceración, alto índice

mitótico ($>2/\text{mm}^2$ en pacientes jóvenes) o invasión linfovascular.

- **Cambio de paradigma (Estudio MSLT-II):** Clásicamente, un ganglio centinela positivo obligaba a un vaciamiento ganglionar regional completo (linfadenectomía). El histórico ensayo MSLT-II demostró que la linfadenectomía de compleción tras un ganglio centinela positivo no mejora la supervivencia global en comparación con la observación activa mediante ecografía ganglionar periódica, aunque sí mejora el control locorregional. Por lo tanto, la linfadenectomía inmediata ya no es el estándar para micrometástasis aisladas, desplazándose hacia el seguimiento ecográfico y el inicio temprano de terapia adyuvante sistémica.

Tratamiento Sistémico Adyuvante (Estadios III y IV resecados)

Para pacientes con alto riesgo de recurrencia (ganglio centinela positivo, ganglios clínicamente palpables resecados, o enfermedad en tránsito - Estadios IIB, IIC y III), el tratamiento posquirúrgico ha evolucionado drásticamente.

- **Inmunoterapia Adyuvante:** Los anti-PD-1 (nivolumab y pembrolizumab) administrados durante 12 meses reducen significativamente el riesgo de recaída comparado con placebo. Ensayos pivotaes (como KEYNOTE-054 y CheckMate 238) han establecido estas drogas como el estándar de cuidado en estadios III.
- **Terapia Dirigida Adyuvante:** En pacientes cuyos tumores portan la mutación BRAF V600, la combinación de inhibidores de BRAF y MEK (dabrafenib + trametinib) ha demostrado (Ensayo COMBI-AD) prolongar significativamente la supervivencia libre de recaída y la supervivencia global a largo plazo (5 años).

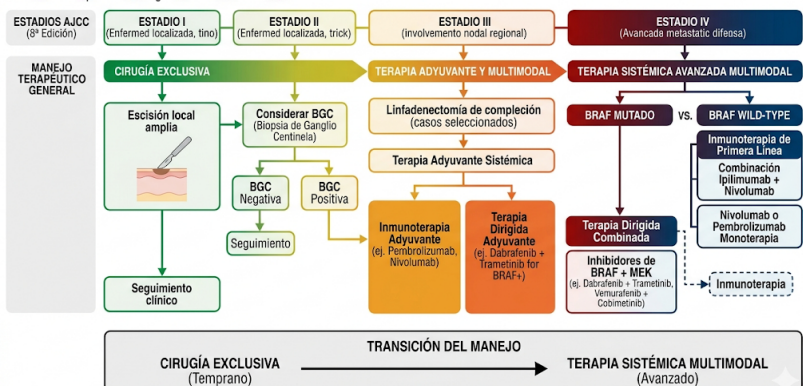
Tratamiento de la Enfermedad Metastásica Inoperable (Estadio IV)

El melanoma metastásico, otrora con una supervivencia media de 6-9 meses bajo quimioterapia tradicional (dacarbazina), cuenta hoy con opciones que logran supervivencias prolongadas y tasas de respuesta objetiva sin precedentes.

- **Doble bloqueo inmunológico (Anti-PD1 + Anti-CTLA4):** La combinación de nivolumab e ipilimumab es el régimen de primera línea más potente, logrando tasas de supervivencia global superiores al 52% a los 5 años, e induciendo respuestas completas y duraderas incluso al suspender la terapia, a expensas de una toxicidad inmunomediada severa (grados 3-4 en más del 50% de pacientes).
- **Terapia dirigida (Inhibidores BRAF/MEK):** Para pacientes con BRAF mutado, combinaciones como vemurafenib/cobimetinib, dabrafenib/trametinib o encorafenib/binimetinib inducen respuestas tumorales extremadamente rápidas, ideal para pacientes con alta carga de enfermedad y sintomatología (crisis visceral). Sin embargo, a diferencia de la inmunoterapia, el desarrollo de resistencia adquirida ocurre frecuentemente tras 12 a 18 meses de terapia.

FIGURA 3: Esquema de manejo terapéutico del melanoma según el estadio del AJCC.

Basada en la adaptación de las guías clínicas NCCN*



Fuente: *Adaptación de las guías clínicas NCCN

Pronóstico y seguimiento

El pronóstico del melanoma se correlaciona directamente con el estadio en el momento del diagnóstico. Las tasas de supervivencia a 5 años son excelentes para la enfermedad localizada (Estadios I y II): mayores al 98% para tumores delgados (T1) y en torno al 80% para melanomas gruesos o ulcerados (T4). En el estadio III, la

supervivencia es altamente variable (del 93% en subestadio IIIA al 32% en el IIID de la 8va edición AJCC). Históricamente nefasta, la supervivencia en el estadio IV ha mejorado hacia el 50% a cinco años gracias a la inmuno-oncología.

El seguimiento posoperatorio tiene un triple objetivo: identificar recurrencias locales, diagnosticar metástasis ganglionares o a distancia precozmente, y detectar nuevos melanomas primarios (el riesgo oscila entre 5-8% de desarrollar un segundo melanoma).

Las pautas varían por estadio y recomendaciones institucionales, pero como consenso general (Guías EADV/NCCN):

- **Estadio I:** Examen clínico de piel y palpación ganglionar cada 6-12 meses durante 5 años, luego anualmente. No se recomienda imagenología rutinaria de escrutinio.
- **Estadio IIA-IV:** Examen físico clínico y dermatoscópico cada 3-6 meses durante los primeros 2 a 3 años, luego espaciado progresivamente.
- **Imagenología:** En estadios IIB a IV, se recomienda la realización periódica (cada 6-12 meses) de Tomografía Computarizada (TC), Tomografía por Emisión de Positrones (PET-TC) y Resonancia Magnética cerebral, adaptadas individualmente para descartar siembra metastásica asintomática.

Puntos Clave y Conclusiones

- El melanoma cutáneo es una neoplasia biológicamente agresiva cuyo abordaje ha sido transformado por la comprensión de sus mecanismos moleculares e inmunológicos.
- La prevención primaria (fotoprotección) y el diagnóstico temprano mediante criterios clínicos y dermatoscopia (estándar de oro clínico) garantizan tasas de curación cercanas al 100% mediante resección quirúrgica simple en estadios in situ y T1.
- El espesor de Breslow y la ulceración dictan los márgenes quirúrgicos y la indicación de biopsia de ganglio centinela.
- Las biopsias incisionales o superficiales deben ser evitadas siempre que sea posible para evitar subestadificaciones iatrogénicas catastróficas.

- La enfermedad locorregional y metastásica ya no es una condena inequívoca; la introducción de inhibidores de punto de control inmunitario (anti-PD-1, anti-CTLA-4) y la terapia dirigida contra vías MAP quinasas (inhibidores BRAF/MEK) representan un hito monumental en la historia de la oncología, curando a un porcentaje significativo de pacientes con enfermedad avanzada.

Bibliografía

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
2. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):472-492.
3. Swetter SM, Thompson JA, Albertini MR, Barker CA, Baumgartner J, Boland G, et al. NCCN Guidelines Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(4):364-376.
4. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics - Update 2019. *Eur J Cancer.* 2020;126:141-158.
5. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, et al. Melanoma. *Lancet.* 2018;392(10151):971-984.
6. Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell.* 2015;161(7):1681-1696.
7. Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, Ferrante di Ruffano L, Matin RN, Thomson DR, et al. Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12(12):CD011902.
8. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: detailed analysis of 9 distinct

- subtypes defined by their evolutionary pathway. *Virchows Arch.* 2020;476(2):179-195.
9. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2211-2222.
 10. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1239-1251.
 11. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Flaherty KT, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1139-1148.
 12. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1345-1356.
 13. Lallas A, Apalla Z, Ioannides D, Argenziano G, Castagnetti F, Moscarella E, et al. Update on dermoscopy of Spitz/Reed naevi and management guidelines by the International Dermoscopy Society. *Br J Dermatol.* 2017;177(3):45-55.

Carcinoma Espinocelular

Jessica Andrea Flores Cumba

Introducción y definición

El carcinoma espinocelular (CCE), también denominado carcinoma epidermoide o carcinoma de células escamosas (del inglés, *Squamous Cell Carcinoma*, SCC), representa una neoplasia maligna primaria de la piel derivada de la proliferación atípica y descontrolada de los queratinocitos del estrato espinoso de la epidermis o de los anexos cutáneos. Constituye, junto con el carcinoma basocelular (CBC), el grupo de los tumores malignos más frecuentes en el ser humano, históricamente englobados bajo el término de cáncer de piel no melanoma (CPNM) o, de forma más precisa y contemporánea, carcinomas queratinocíticos.

A diferencia del carcinoma basocelular, el CCE posee un comportamiento biológico significativamente más agresivo, caracterizado no solo por su capacidad de infiltración y destrucción tisular local, sino por un potencial de diseminación metastásica locorregional (hacia ganglios linfáticos) y a distancia. Su espectro evolutivo es continuo; en la mayoría de los casos asociados a la radiación ultravioleta, el CCE invasivo surge a partir de lesiones precursoras intraepidérmicas conocidas como queratosis actínicas (QA), progresando hacia la enfermedad in situ (enfermedad de Bowen) y, finalmente, rompiendo la membrana basal para invadir la dermis y los tejidos subyacentes.

Este capítulo abordará de manera exhaustiva el abordaje del CCE, integrando los conceptos de "campo de cancerización", los avances en la caracterización molecular y genómica, los nuevos sistemas de estadificación que optimizan la predicción pronóstica, y la revolución terapéutica que ha supuesto la inmunoterapia sistémica en estadios avanzados.

Epidemiología

El carcinoma espinocelular es el segundo cáncer de piel más frecuente a nivel mundial, representando aproximadamente el 20% al

25% de todos los carcinomas queratinocíticos. Su incidencia real es difícil de establecer con precisión absoluta debido a que en múltiples registros oncológicos nacionales los CPNM no son de notificación obligatoria; sin embargo, las estimaciones epidemiológicas indican un aumento sostenido de su incidencia en las últimas décadas, catalogado por algunos autores como una auténtica epidemia silenciosa.

En Estados Unidos, se estima que se diagnostican más de 1 millón de casos nuevos de CCE anualmente, con tasas de incidencia que oscilan entre 100 y 150 casos por cada 100.000 habitantes al año, variando drásticamente según la latitud. En regiones con alta radiación ultravioleta y poblaciones de fototipos claros, como Australia, la incidencia supera los 500 casos por 100.000 habitantes.

Factores de riesgo

El desarrollo del CCE es multifactorial, requiriendo a menudo la convergencia de susceptibilidad genética y exposiciones ambientales:

- **Radiación Ultravioleta (RUV):** Es el carcinógeno ambiental primario. La exposición solar crónica y acumulativa (a diferencia de la exposición intermitente asociada al melanoma y al CBC) es el principal factor de riesgo. La radiación UVB (290-320 nm) es directamente mutagénica, mientras que la UVA (320-400 nm) contribuye a través del estrés oxidativo y la generación de especies reactivas de oxígeno. Las terapias con psoralenos y luz UVA (PUVA) elevan el riesgo de CCE de forma dosis-dependiente.
- **Fenotipo cutáneo:** Los fototipos I y II de la clasificación de Fitzpatrick (piel clara, cabello rubio o pelirrojo, ojos claros, tendencia a la quemadura solar y nula o escasa capacidad de bronceado) confieren la mayor susceptibilidad.
- **Inmunosupresión:** Representa uno de los factores de riesgo más determinantes, alterando dramáticamente la epidemiología clásica. En receptores de trasplante de órganos sólidos (RTOS), el CCE es el cáncer más frecuente, con una incidencia de 65 a 250 veces mayor que en la población general. Este riesgo se exagera con ciertos regímenes inmunosupresores, particularmente los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), los cuales no solo suprimen la vigilancia inmunológica de células T, sino que

también estimulan vías oncogénicas como el TGF-beta y bloquean la reparación del ADN mediada por p53.

- **Genodermatosis:** Síndromes hereditarios predisponen a CCE en edades tempranas. El Xeroderma Pigmentoso (defecto en la reparación por escisión de nucleótidos), el Albinismo Oculocutáneo (ausencia de fotoprotección por melanina) y la Epidermólisis Ampollosa Distrófica Recesiva (desarrollo de CCE altamente agresivos en áreas de cicatrización crónica) son ejemplos paradigmáticos.
- **Inflamación y cicatrización crónica:** Los CCE que surgen sobre procesos inflamatorios crónicos (úlceras de Marjolin) en cicatrices de quemaduras, úlceras venosas crónicas, trayectos fistulosos de osteomielitis o lupus eritematoso discoide, tienden a ser clínicamente agresivos y con mayores tasas de metástasis.
- **Exposición química y virus:** La exposición crónica al arsénico inorgánico (agua de pozo contaminada), alquitrán de hulla y hollín. Adicionalmente, ciertos genotipos del Virus del Papiloma Humano (VPH), particularmente los tipos beta-papilomavirus (VPH 5 y 8 en pacientes con Epidermodisplasia Verruciforme) y los tipos mucosos de alto riesgo (16 y 18 en región anogenital y periungueal), actúan como cofactores oncogénicos al inactivar proteínas supresoras de tumores (p53 y pRb mediante las oncoproteínas E6 y E7).

Etiopatogenia y fisiopatología

La carcinogénesis escamosa es un proceso secuencial de múltiples pasos que involucra la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas en los queratinocitos, impulsada principalmente por el daño del ADN inducido por la radiación ultravioleta.

Mutagénesis por RUV y el Gen TP53

La radiación UVB induce la formación de fotoproductos en el ADN, primariamente dímeros de ciclobutano pirimidina y fotoproductos 6-4. Cuando los sistemas de reparación (como la escisión de nucleótidos) fallan o se saturan, la polimerasa incorpora nucleótidos incorrectos durante la replicación, generando mutaciones "firma" de la radiación UV: transiciones de citosina a timina (C>T) y dobles transiciones (CC>TT).

El evento molecular más prevalente en el CCE es la mutación del gen supresor de tumores *TP53*, que se encuentra alterado en más del 90% de los CCE cutáneos. La proteína p53 es el "guardián del genoma"; en condiciones normales, el daño severo por UV activa p53 para inducir la detención del ciclo celular o la apoptosis de los queratinocitos irreparablemente dañados (clínicamente manifestado como las "células de las quemaduras solares" o *sunburn cells*). Las mutaciones inducidas por RUV en el *TP53* confieren una ventaja de supervivencia, permitiendo la expansión clonal de queratinocitos mutados que resisten la apoptosis. Esta expansión clonal silente define el concepto moderno del "campo de cancerización" a nivel molecular, precediendo la aparición clínica de las queratosis actínicas.

Alteraciones en otras vías de señalización

Estudios de secuenciación genómica de nueva generación han demostrado que el CCE cutáneo posee una de las cargas mutacionales tumorales (TMB, por sus siglas en inglés) más altas entre todos los cánceres humanos. Más allá de *TP53*, otras vías críticas alteradas incluyen:

- **NOTCH1 y NOTCH2:** Los genes de la familia *NOTCH* funcionan como supresores tumorales en la epidermis de mamíferos, promoviendo la diferenciación terminal de los queratinocitos. Mutaciones inactivantes en *NOTCH1/2* ocurren de forma muy temprana (incluso en piel fotodañada sin lesiones evidentes) en un 70-80% de los CCE.
- **Vía RAS/MAPK:** Mutaciones activadoras en *HRAS*, y menos frecuentemente en *KRAS* o *NRAS*, estimulan la proliferación celular sostenida.
- **Inactivación de CDKN2A:** Este locus codifica para dos supresores tumorales cruciales, p16INK4a y p14ARF. Su delección o silenciamiento epigenético abroga el control del ciclo celular en G1/S, colaborando con las vías previas hacia la invasión neoplásica.

Evasión inmunológica

La progresión de queratosis actínica a CCE invasivo requiere que el tumor evada la vigilancia del sistema inmune del huésped. La RUV actúa como un inmunosupresor local al deplecionar las células de

Langerhans epidérmicas e inducir citocinas inmunosupresoras (IL-10). A nivel tumoral, el CCE frecuentemente regula al alza la expresión del ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1), el cual se une al receptor PD-1 en los linfocitos T citotóxicos, induciendo su anergia o agotamiento (exhaustion). El reconocimiento de esta vía ha sido el pilar para el desarrollo de la inmunoterapia moderna.

Manifestaciones clínicas

El CCE se presenta predominantemente en áreas de máxima exposición solar acumulada: cara, pabellones auriculares, cuero cabelludo (especialmente en pacientes con alopecia androgénica), cuello, dorso de las manos y antebrazos. La presentación clínica es altamente polimorfa y depende del grado de diferenciación, la localización y el contexto del paciente.



Fotografía clínica de un Carcinoma Espinocelular clásico en cuero cabelludo fotoenvejecido, mostrando un nódulo eritematoso de base indurada con un tapón queratósico central prominente y costra hemática

Lesiones precursoras

- **Queratosis actínica (QA):** Máculas o pápulas eritematosas, mal delimitadas, con escama adherente y rasposa al tacto,

sobre piel con severo daño actínico (elastosis, telangiectasias).

- **Enfermedad de Bowen (CCE in situ):** Placa eritematodescamativa, bien delimitada, asintomática y de crecimiento lento centrífugo. Puede simular psoriasis o eccema numular. Cuando afecta el glande del pene se denomina Eritroplasia de Queyrat.

Carcinoma Espinocelular Invasivo: Variantes Clínicas

La forma **clásica (nodular/ulcerativa)** inicia como una pápula o nódulo eritematoso, firme y de base indurada. A medida que crece, frecuentemente desarrolla hiperqueratosis superficial, formando un cráter o cuerno cutáneo, o sufre necrosis central originando una úlcera de bordes elevados e indurados que puede sangrar con facilidad.

Existen variantes clinicopatológicas específicas que el dermatólogo debe reconocer:

1. **Queratoacantoma (QA):** Aunque históricamente debatido, hoy la mayoría de las guías lo consideran una variante bien diferenciada del CCE de bajo grado. Se caracteriza por un crecimiento exofítico extremadamente rápido (semanas), formando un nódulo cupuliforme simétrico con un gran tapón queratósico central. Puede sufrir involución espontánea dejando una cicatriz deprimida, pero la imposibilidad de predecir su comportamiento obliga a su extirpación.
2. **Carcinoma Verrucoso:** Variante exofítica, de crecimiento lento, localmente agresiva pero con bajísimo riesgo de metástasis. Clínicamente simula una verruga gigante. Se subdivide topográficamente en: tumor de Buschke-Löwenstein (anogenital), epiteloma cuniculatum (plantar) y papilomatosis oral florida (mucosa oral).
3. **Carcinoma Espinocelular Fusocelular (Sarcomatoide):** Variante poco diferenciada y agresiva, que asienta frecuentemente sobre cicatrices previas o áreas de radioterapia. Clínicamente se presenta como un nódulo carnoso, a menudo ulcerado, de rápido crecimiento y sin queratinización evidente.
4. **Variantes en mucosas y semimucosas:** El CCE de labio inferior y mucosa oral es de alta relevancia por su mayor

propensión a la diseminación linfática temprana y su morbilidad funcional.



Fotografía clínica de un Queratoacantoma en dorso de mano, evidenciando el típico nódulo cupuliforme con un cráter queratósico central simétrico

Dermatoscopia y hallazgos por imagen

La dermatoscopia, o microscopía de epiluminiscencia, ha mejorado drásticamente la precisión diagnóstica del CPNM. En el espectro del CCE, los patrones dermatoscópicos varían según el grado de diferenciación del tumor.

En los **CCE bien y moderadamente diferenciados**, predominan las estructuras relacionadas con la producción de queratina:

- Masa de queratina amorfa central (de color blanco-amarillento).
- Círculos blancos perilesionales (que corresponden a acantosis y paraqueratosis de los folículos pilosos).
- Áreas blancas sin estructura.
- El patrón vascular característico incluye vasos polimorfos, predominantemente en horquilla (hairpin), punteados, o lineales irregulares, frecuentemente rodeados por un halo blanquecino perivascular.

En los **CCE poco diferenciados**, la queratinización se pierde. Dermatoscópicamente, la masa de queratina central y los círculos blancos desaparecen, y la lesión está dominada por un eritema de fondo difuso y vasos polimorfos atípicos (lineales, gruesos e irregulares), ulceración central severa y costras hemáticas. Estas características lo hacen en ocasiones indistinguible del melanoma amelanótico.

Diagnóstico por imagen

Aunque la mayoría de los CCE no requieren imágenes, la tomografía computarizada (TC) con contraste o la resonancia magnética (RM) están indicadas ante la sospecha de:

- Invasión de estructuras profundas (músculo, fascia, hueso).
- Invasión perineural (IPN) clínica (dolor irradiado, parestesias, debilidad motora regional). La RM con contraste es la modalidad de elección para evaluar engrosamiento o realce de pares craneales.
- Metástasis ganglionares. La ecografía ganglionar de alta resolución es el estudio de primera línea para evaluar los cuellos clínicamente negativos en pacientes con CCE de alto riesgo, permitiendo la punción aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por ecografía de los ganglios sospechosos.

Histopatología

El diagnóstico definitivo del CCE exige confirmación histopatológica. Microscópicamente, el CCE invasivo se define por la proliferación de células epiteliales escamosas atípicas que rompen la membrana basal y se extienden hacia la dermis y tejidos subyacentes.

Las características citológicas incluyen pleomorfismo nuclear, pérdida de la polaridad, figuras mitóticas atípicas, disqueratosis (queratinización prematura unicelular) y la formación de desmosomas prominentes (puentes intercelulares). El hallazgo histológico clásico son las "perlas córneas" o "globos córneos", que son nidos concéntricos de queratinocitos con queratinización central.

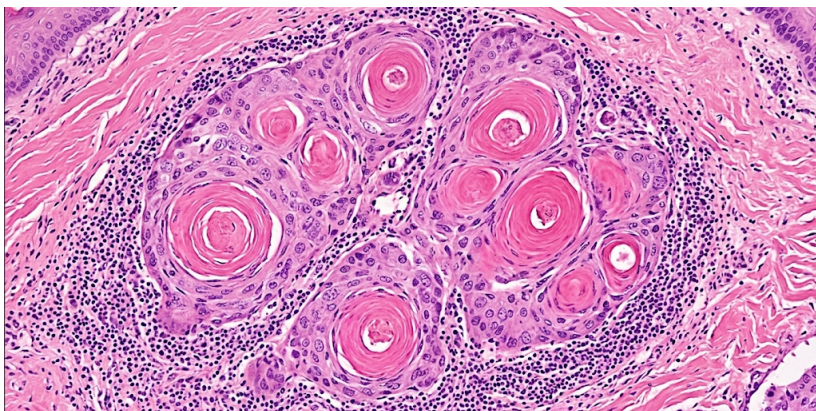
Grados de diferenciación (Sistema de Broders adaptado)

- **Bien diferenciado (Grado I):** Abundantes perlas córneas, puentes intercelulares evidentes, atipia nuclear mínima. Las células se asemejan mucho a los queratinocitos normales.
- **Moderadamente diferenciado (Grado II):** Menor formación de perlas córneas, pleomorfismo nuclear y atipia moderada, mayor índice mitótico.
- **Poco diferenciado (Grado III/IV):** Escasa o nula queratinización. Células marcadamente pleomórficas, anaplásicas, mitosis atípicas frecuentes. Requiere con frecuencia estudios de inmunohistoquímica (IHC) para confirmar su estirpe epitelial (positividad para p63, p40 y citoqueratinas de alto peso molecular como CK5/6).

Factores pronósticos histológicos

El patólogo debe reportar imperativamente parámetros que definen el riesgo del tumor:

- **Profundidad de invasión:** Medida en milímetros desde la capa granulosa (espesor tumoral) y el nivel anatómico de invasión (dermis reticular, tejido celular subcutáneo, fascia, músculo, hueso o cartílago).
- **Invasión perineural (IPN):** Presencia de células tumorales dentro de las vainas nerviosas, perineuro o endoneuro. Es un factor de riesgo independiente para recurrencia y mortalidad. Se debe especificar el calibre del nervio afectado (IPN de nervios ≥ 0.1 mm de diámetro confiere mayor riesgo clínico).
- **Invasión linfovascular (ILV):** Células neoplásicas en el lumen de vasos sanguíneos o linfáticos.
- **Subtipo histológico:** Los subtipos acantolítico (adenoide), desmoplásico y fusocelular confieren un peor pronóstico biológico.



Microfotografía de corte histológico (H&E) mostrando un Carcinoma Espinocelular bien diferenciado infiltrando la dermis reticular, con prominente formación de perlas córneas y reacción inflamatoria peritumoral

Diagnóstico y criterios diagnósticos

El diagnóstico comienza con una evaluación clínica meticulosa, que debe incluir la inspección de toda la superficie cutánea (para identificar otras neoplasias y evaluar el daño actínico de base) y la palpación exhaustiva de las estaciones ganglionares de drenaje linfático regionales correspondientes a la lesión tumoral.

El diagnóstico definitivo se establece mediante biopsia cutánea. La técnica elegida (biopsia por huso, *punch* profundo o excisional) debe asegurar la obtención de una muestra representativa de la base del tumor. Las biopsias por afeitado superficial (*shave*) están contraindicadas ante la sospecha de CCE invasivo, dado que pueden seccionar el tumor transversalmente, impidiendo evaluar el espesor tumoral máximo real, la invasión profunda o la presencia de invasión perineural, lo cual resultará en un sub-estadificación de la neoplasia.

Diagnóstico diferencial

La presentación clínica del CCE puede solaparse con diversas entidades tanto benignas como malignas. El diagnóstico diferencial se estructura en base a la presentación clínica dominante (Tabla 1).

Tabla 1: Diagnóstico diferencial del Carcinoma Espinocelular

Entidad	Características Clínicas Diferenciales	Claves Histológicas / Dermatoscópicas
Carcinoma Basocelular (CBC)	Nódulo translúcido, perlado, telangiectasias arborizantes superficiales.	Nidos de células basaloides, empalizada periférica, hendidura estromal (artefacto de retracción).
Melanoma Amelanótico	Nódulo rosado o rojizo, crecimiento rápido, a menudo ulcerado. Puede carecer de signos clásicos ABCD.	Dermatoscopia: vasos polimorfos sin patrón, velo blanco-azulado. Histología: HMB-45, Melan-A, S100 y SOX10 positivos.
Queratosis Actínica Hipertrófica	Escama adherente sobre base eritematosa, no indurada en la base, asintomática.	Atipia confinada a los estratos inferiores de la epidermis (sin ruptura de membrana basal).
Verruga Vulgar	Pápula hiperqueratósica, superficie anfractuosa, pérdida de dermatoglifos.	Vasos trombosados (puntos negros en dermatoscopia). Histología: coilocitosis, sin atipia citológica severa.
Prurigo Nodular	Nódulos intensamente pruriginosos, excoriados, simétricos, múltiples en extremidades.	Hiperplasia epidérmica regular, fibrosis dérmica verticalizada, nervios cutáneos engrosados. Sin atipia maligna.

Tumor de Células de Merkel	Nódulo eritemato-violáceo de crecimiento explosivo, indoloro, firme (regla AEIOU).	Proliferación dérmica de células redondas azules pequeñas. IHC: CK20 positivo (patrón paranuclear en punto), neurofilamento positivo.
----------------------------	--	---

Clasificación / Estadificación

La estadificación correcta del CCE es fundamental para determinar el pronóstico e instituir el protocolo terapéutico adecuado. A diferencia del melanoma, no todos los CCE requieren ser estadificados formalmente, reservando este procedimiento para los tumores que presentan factores de alto riesgo.

Actualmente, coexisten dos sistemas de estadificación principales para el CCE cutáneo: el de la octava edición del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC 8) y el sistema del Brigham and Women's Hospital (BWH). Es importante destacar que el manual AJCC 8 restringe su estadificación exclusiva para los CCE localizados en cabeza y cuello, excluyendo otras topografías corporales.

Debido a las limitaciones predictivas históricas del sistema AJCC, el sistema **BWH** ha ganado amplia aceptación internacional por su superioridad en la estratificación precisa del riesgo de metástasis ganglionar y mortalidad específica por la enfermedad, utilizando un sistema basado en el recuento de cuatro factores de riesgo histoclínicos:

Factores de Riesgo (Sistema BWH):

1. Diámetro clínico tumoral ≥ 2 cm.
2. Grado de diferenciación histológica pobre.
3. Invasión perineural (afectación de nervios ≥ 0.1 mm de diámetro).
4. Invasión profunda (más allá del tejido celular subcutáneo o un espesor tumoral > 6 mm).

Tabla 2: Estadificación del CCE según el Sistema Brigham and Women's Hospital (BWH)

Estadio BWH	Número de Factores de Riesgo	Tasa Estimada de Metástasis Ganglionar (%)
T1	0 factores	≈ 0.1%
T2a	1 factor	≈ 5%
T2b	2 a 3 factores	≈ 21%
T3	4 factores o invasión ósea	≈ 67%

Por su parte, la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) proporciona algoritmos de estratificación que clasifican a los pacientes en CCE de bajo riesgo, alto riesgo y muy alto riesgo, integrando tanto variables tumorales (tamaño, localización "H" - máscara facial, bordes mal definidos, inmunosupresión previa, recidiva, crecimiento rápido) como histopatológicas.

Tratamiento

El enfoque terapéutico del CCE depende enteramente de la estratificación de riesgo, la morbilidad de la intervención quirúrgica dictada por la ubicación anatómica, y las comorbilidades del paciente. El objetivo principal es la curación oncológica con máxima preservación estética y funcional.

Manejo Quirúrgico

La cirugía representa el estándar de oro y el tratamiento de primera línea para la inmensa mayoría de los CCE primarios.

- **Escisión local amplia (ELA):** Es el tratamiento de elección para los CCE de bajo riesgo en el tronco y las extremidades. De acuerdo con las guías de la NCCN y la EADV, se recomienda un margen clínico peritumoral de 4 a 6 mm hacia

tejido sano, profundizando hasta la grasa subcutánea media o profunda. El tejido debe enviarse a patología para confirmación de márgenes libres.

- **Cirugía Micrográfica de Mohs (CMM):** Constituye la técnica quirúrgica con la tasa de curación más alta para el CCE (superior al 97-99% para tumores primarios). Su ventaja radica en la evaluación microscópica intraoperatoria del 100% del margen periférico y profundo (CCPDMA). La CMM está estrictamente indicada en:
 - CCE ubicados en áreas de alto riesgo cosmético y funcional (zona H de la cara: nariz, labios, párpados, orejas, sienes).
 - Tumores clínicamente mal delimitados.
 - CCE recurrentes.
 - Presencia de factores histológicos agresivos (invasión perineural, subtipos esclerosante o desmoplásico).
 - Pacientes inmunosuprimidos.
- **Curetaje y electrodesecación:** Reservado exclusivamente para CCE *in situ* (enfermedad de Bowen) o CCE invasivos muy pequeños, bien diferenciados, de bajo riesgo, superficiales y localizados en el tronco o extremidades en pacientes que no son candidatos a cirugía convencional. Contraindicado en lesiones pilosas, recurrentes o de alto riesgo.

Radioterapia (RT)

La radioterapia juega un doble papel fundamental en el arsenal terapéutico:

- **Tratamiento primario definitivo:** En pacientes de edad avanzada o con múltiples comorbilidades (no aptos quirúrgicamente) o en tumores inextirpables donde la cirugía causaría una deformidad inaceptable. Las tasas de control local son inferiores a la cirugía, oscilando entre el 85-90%.
- **Terapia adyuvante postoperatoria:** Altamente recomendada cuando existen márgenes quirúrgicos positivos que no pueden ampliarse, metástasis ganglionares confirmadas con extensión extracapsular (rotura de la cápsula del ganglio linfático), o invasión perineural extensa ("clinical PNI" con parálisis de pares craneales).

Terapias Sistémicas para Enfermedad Avanzada

Históricamente, el CCE localmente avanzado (irreseccable e inoperable) o metastásico tenía un pronóstico ominoso, tratado paliativamente con quimioterapia citotóxica (derivados del platino y 5-fluorouracilo) o inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), como el Cetuximab, con respuestas de corta duración y alta toxicidad.

La revolución terapéutica llegó con el advenimiento de los inhibidores de los puntos de control inmunológico (Inmunoterapia). En 2018, la FDA aprobó el **Cemiplimab**, un anticuerpo monoclonal IgG4 bloqueador del receptor de muerte programada 1 (anti-PD-1), marcando un hito en la oncodermatología. En sus ensayos pivotaes de fase 2, el cemiplimab demostró tasas de respuesta objetiva cercanas al 50%, con una duración de respuesta excepcionalmente prolongada, cambiando el paradigma de supervivencia en estos pacientes. Posteriormente, el **Pembrolizumab** (otro anti-PD-1) también recibió aprobación para la misma indicación. Su uso requiere monitoreo estrecho de eventos adversos inmunorelacionados (colitis, neumonitis, tiroiditis, dermatitis).

Tabla 3: Resumen de Opciones Terapéuticas según Estratificación de Riesgo del CCE

Riesgo del Tumor	Modalidad de Tratamiento Primaria Recomendada	Opciones Alternativas / Adyuvantes
Bajo Riesgo (Tronco/ extremidades, < 2 cm, bien delimitado)	Escisión local amplia (márgenes 4-6 mm) con cierre primario.	Curetaje y electrodesección, radioterapia primaria (si inoperable).
Alto Riesgo (Cara, > 2 cm, invasión perineural, inmunosuprimidos)	Cirugía Micrográfica de Mohs (CMM) o escisión con evaluación de márgenes al 100%.	Radioterapia adyuvante postoperatoria (en márgenes comprometidos o IPN severa).

Avanzado/ Metastásico (Ganglios positivos o inoperable localmente)	Cirugía radical + linfadenectomía terapéutica (si aplica) \$ \\pm\$ Inmunoterapia sistémica (Cemiplimab/ Pembrolizumab).	Radioterapia locorregional adyuvante, Ensayos clínicos, Cetuximab.
--	---	---

Pronóstico y seguimiento

A nivel global, el pronóstico del CCE cutáneo primario es excelente, con tasas de curación absolutas que superan el 90-95% tras una extirpación quirúrgica adecuada. Sin embargo, el comportamiento biológico de los tumores de alto riesgo (estadios T2b y T3 de BWH) impone una carga significativa de morbilidad y mortalidad. La tasa de diseminación metastásica global oscila entre el 2% y el 5%, pero se eleva dramáticamente (hasta un 15-20%) en presencia de factores de mal pronóstico, como tumores recurrentes, diámetro mayor a 2 cm, invasión profunda, inmunosupresión y, de forma notable, localización en labio y pabellón auricular.

La metástasis del CCE cutáneo ocurre predominantemente por vía linfática hacia los ganglios de drenaje regional (hasta en un 80% de los casos diseminados), seguida en estadios más avanzados por metástasis a distancia, con especial predilección por los pulmones, el hígado, el cerebro, la piel distante y el sistema óseo.

Protocolos de Seguimiento y Prevención Secundaria

El seguimiento postratamiento tiene un doble objetivo imperativo: la detección temprana de recidivas locales o diseminación linfática regional de la lesión índice, y la monitorización para la detección precoz de nuevos tumores primarios en un paciente con evidencia clínica de "campo de cancerización" activado.

De acuerdo con las guías de la NCCN, los esquemas de seguimiento clínico cutáneo y ganglionar exhaustivo se estructuran de la siguiente manera:

- **Enfermedad local (bajo riesgo):** Evaluación cada 6 a 12 meses por 2 años, luego anualmente de por vida.
- **Enfermedad local (alto riesgo) o linfática regional:** Examen exhaustivo de la piel y palpación de cadenas

ganglionares cada 3 a 6 meses durante los primeros 2 años; posteriormente cada 6 meses entre los años 3 a 5, y anualmente de forma vitalicia. En casos de altísimo riesgo se justifica el seguimiento con ecografía ganglionar periódica.

Quimioprevención: Más allá de las medidas universalmente indicadas de protección solar estricta, la quimioprevención ha demostrado ser una herramienta invaluable, especialmente en poblaciones susceptibles. Ensayos clínicos de fase 3 han validado el uso de la **nicotinamida oral** (vitamina B3) a dosis de 500 mg dos veces al día. La nicotinamida repone el ATP celular en los queratinocitos expuestos a la RUV, optimizando la capacidad fisiológica de reparación del ADN y reduciendo la aparición de nuevos CPNM invasivos y queratosis actínicas en casi un 23% tras un año de tratamiento en pacientes inmunocompetentes de alto riesgo. Por otro lado, en la población de pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos, el empleo de retinoides sistémicos a dosis bajas (acitretina 10-25 mg/día) inhibe eficazmente la progresión oncogénica, aunque su uso crónico debe balancearse contra el perfil de toxicidad mucocutánea y hepática. Asimismo, en este grupo poblacional, la conversión del régimen inmunosupresor (sustituir los inhibidores de la calcineurina por inhibidores de la vía mTOR como el sirolimus o everolimus) disminuye significativamente la carga de nuevos tumores secundarios a su efecto antiproliferativo dual.

Puntos clave / Conclusiones

- El Carcinoma Espinocelular cutáneo es una neoplasia epidérmica maligna invasiva, siendo el segundo cáncer más común en la especie humana. Surge predominantemente sobre piel severamente fotodañada y es precedido frecuentemente por lesiones preneoplásicas (queratosis actínicas).
- Su fisiopatología se rige por mutaciones inducidas por RUV en genes supresores tumorales como *TP53* y la vía *NOTCH*, configurando el "campo de cancerización" con la consiguiente expansión de clonas celulares anómalas.
- Las variantes clínicas de alto riesgo exigen especial atención, particularmente aquellas localizadas en cabeza y cuello, o las que se presentan en pacientes crónicamente

inmunosuprimidos (especialmente receptores de trasplante de órganos sólidos).

- El diagnóstico definitivo requiere correlación histopatológica mediante una biopsia profunda, debiéndose evaluar imperativamente la invasión perineural, linfovascular y la profundidad (espesor) tumoral anatómica y en milímetros.
- La estadificación mediante el sistema Brigham and Women's Hospital (BWH) ofrece en la actualidad el modelo predictivo más preciso para estratificar a los pacientes según su riesgo de metástasis ganglionar y orientar el rigor del tratamiento.
- El pilar terapéutico curativo es quirúrgico, siendo la Cirugía Micrográfica de Mohs el estándar de oro irrefutable para la enfermedad de alto riesgo debido a su control microscópico integral de los márgenes.
- El advenimiento de los inhibidores de puntos de control inmunitario (anti-PD-1 como el cemiplimab y el pembrolizumab) ha transformado radicalmente el pronóstico de los pacientes con enfermedad locorregional irresecable y metástasis a distancia, ofreciendo respuestas duraderas con una toxicidad manejable.

Bibliografía

1. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):237-247.
2. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015;51(14):1989-2007.
3. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1681-1691.
4. South AP, Purdie KJ, Watt SA, et al. NOTCH1 mutations occur early during cutaneous squamous cell carcinoma development. *J Invest Dermatol*. 2014;134(10):2630-2638.
5. Lallas A, Pyne J, Kyrgidis A, et al. Dermoscopy of early and advanced UV-induced squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2015;172(4):1040-1047.
6. Kauvar AN, Arpey CJ, Hruza G, Olbright SM, Bennett R, Mahmoud BH. Consensus for Nonmelanoma Skin Cancer

Treatment: Basal Cell Carcinoma, Including a Cost Analysis of Treatment Methods. *Dermatol Surg.* 2015;41(5):550-571.

7. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017. [DOI: 10.1007/978-3-319-40618-3]
8. Jambusaria-Pahlajani A, Kanetsky PA, Karia PS, et al. Evaluation of AJCC tumor staging for epidermal tumor progression and application of the Brigham and Women's Hospital tumor classification system for cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2013;149(1):58-66.
9. Schmults CD, Blitzblau R, Aasi SZ, et al. NCCN Guidelines Insights: Squamous Cell Skin Cancer, Version 1.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(12):1382-1390. [PMID: 34781269]
10. Cassarino DS, Derienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. Part one. *J Cutan Pathol.* 2006;33(3):191-206.
11. Connolly SM, Baker DR, Coldiron BM, et al. AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery: a report of the American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Surgery. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(4):531-550.
12. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(4):341-351.
13. Chen AC, Martin AJ, Choy B, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1618-1626.

Nevos melanocíticos

Katherine Solange Salcedo Silva

Introducción y definición

Los nevos melanocíticos representan una de las entidades dermatológicas más frecuentes en la práctica clínica diaria y constituyen un paradigma fascinante de la biología tumoral. Clásicamente definidos como proliferaciones hamartomatosas o malformaciones benignas derivadas del melanocito, la evidencia genómica y molecular de las últimas dos décadas ha reclasificado a la gran mayoría de estas lesiones como verdaderas neoplasias benignas de origen clonal. Un nevo melanocítico está constituido por células névicas, las cuales son melanocitos modificados que han perdido sus proyecciones dendríticas normales (en la mayoría de las variantes) y se agrupan conformando nidos o tecas a nivel de la unión dermoepidérmica, dentro de la dermis, o en ambas localizaciones.

El concepto histórico de la ontogenia de los nevos, propuesto inicialmente por Paul Gerson Unna a finales del siglo XIX bajo la teoría de la "Abtropfung" o "goteo", sugería que los melanocitos proliferaban en la epidermis y posteriormente descendían o "goteaban" hacia la dermis a lo largo del tiempo. Aunque esta teoría explica de manera didáctica la progresión clínica desde un nevo de la unión (plano) hacia un nevo compuesto y posteriormente intradérmico (sobreelevado), la biología molecular actual demuestra que el proceso es mucho más complejo e involucra cascadas de señalización específicas y fenómenos de senescencia inducida por oncogenes que detienen la proliferación celular tras un periodo de crecimiento inicial.

Desde una perspectiva clínica, los nevos melanocíticos se dividen fundamentalmente en dos grandes grupos según su momento de aparición: nevos melanocíticos congénitos (presentes al nacer o que

se hacen evidentes en las primeras semanas de vida) y nevos melanocíticos adquiridos (que surgen posteriormente, con un pico de aparición durante las primeras tres décadas de la vida). Esta distinción no es meramente cronológica, sino que subyace a diferencias genotípicas y fenotípicas fundamentales que determinan su comportamiento biológico, su histomorfología y su riesgo relativo de progresión hacia el melanoma maligno.



Fotografía clínica de un nevo melanocítico de la unión común. Se observa una mácula pigmentada, simétrica, con bordes regulares y un color marrón homogéneo, reflejando la proliferación confinada a la epidermis — Fuente sugerida: Archivo clínico dermatológico estándar.

Epidemiología

La prevalencia de los nevos melanocíticos adquiridos es universal; sin embargo, el recuento total de nevos (RTN) varía significativamente según factores fenotípicos, genéticos y ambientales. Las poblaciones caucásicas con fototipos de piel I y II de Fitzpatrick presentan los recuentos más altos, promediando entre 20 y 50 nevos por individuo adulto en países occidentales, aunque no es infrecuente observar pacientes con más de 100 lesiones, lo cual constituye el denominado síndrome de nevos displásicos o fenotipo de nevos atípicos múltiples. En contraste, en individuos con fototipos V y VI (poblaciones africanas y asiáticas), el recuento promedio

suele ser menor a 10, y las lesiones tienden a localizarse preferentemente en áreas acrales (palmas, plantas, lechos ungueales) o en las mucosas.

La historia natural de los nevos adquiridos se caracteriza por una dinámica dependiente de la edad. Son escasos durante la primera infancia, comienzan a aumentar exponencialmente durante la pubertad, alcanzan un pico máximo durante la segunda y tercera décadas de la vida, y posteriormente tienden a involucionar gradualmente, siendo menos frecuentes en la senectud.

Los factores de riesgo para el desarrollo de un alto número de nevos son múltiples:

1. **Factores genéticos:** La heredabilidad del recuento de nevos se estima entre el 60% y el 70%. Polimorfismos en genes como *CDKN2A*, *MTAP*, *PLA2G6* y el gen del receptor de melanocortina 1 (*MC1R*) están fuertemente asociados a un mayor RTN.
2. **Exposición a la radiación ultravioleta (RUV):** La exposición solar, particularmente durante las primeras etapas de la vida, es el factor ambiental más determinante. La exposición solar intermitente y las quemaduras solares con ampollas durante la infancia incrementan exponencialmente el número de nevos adquiridos en el tronco y las extremidades. Curiosamente, la exposición solar crónica y continua (como la de los trabajadores al aire libre) se asocia más con el daño solar crónico y el melanoma lentigo maligno, pero no necesariamente con un aumento explosivo de nevos melanocíticos comunes.
3. **Inmunosupresión:** Los pacientes sometidos a terapias inmunosupresoras crónicas (p. ej., receptores de trasplantes de órganos sólidos) o aquellos con enfermedades autoinmunes severas muestran recuentos de nevos inusualmente altos y una mayor tasa de aparición de nevos eruptivos.

La prevalencia de los nevos melanocíticos congénitos (NMC), por su parte, es de aproximadamente 1% a 2% de todos los recién nacidos para los nevos pequeños, 1 en 1,000 para los nevos medianos, y 1 en 20,000 a 50,000 nacidos vivos para los nevos congénitos gigantes.

Etiopatogenia y fisiopatología

La comprensión de la etiopatogenia de los nevos ha experimentado una revolución gracias a la secuenciación de nueva generación (NGS) y los estudios genómicos. Los melanocitos derivan embriológicamente de la cresta neural. Durante el desarrollo fetal, los precursores melanocíticos (melanoblastos) migran dorsolateralmente a través del mesénquima para colonizar la epidermis, los folículos pilosos, el tracto uveal del ojo, las leptomeninges y, en menor medida, el oído interno y diversas mucosas. Cualquier alteración en esta compleja vía de migración, proliferación o supervivencia celular puede dar lugar a alteraciones pigmentarias.

A nivel genético, la formación de un nevo melanocítico requiere la activación de una vía de señalización mitogénica que estimule la proliferación celular clonal. El evento iniciador predominante en más del 80% de los nevos melanocíticos adquiridos es una mutación activadora de sentido erróneo (missense) en el oncogén *BRAF*, más frecuentemente la sustitución del ácido glutámico por valina en el codón 600 (*BRAF* V600E). Esta mutación provoca la activación constitutiva e independiente de ligando de la vía de la quinasa activada por mitógenos (MAPK/ERK), lo que impulsa la división celular del melanocito.

En contraposición, los nevos melanocíticos congénitos albergan predominantemente mutaciones somáticas en el gen *NRAS* (específicamente en el codón 61, *NRAS* Q61K/R) adquiridas de forma intrauterina. Cuanto más temprana en la embriogénesis ocurra la mutación, mayor será el clon celular resultante, lo que explica los nevos congénitos gigantes y los síndromes asociados como la melanosis neurocutánea.

Una de las paradojas biológicas más intrigantes es cómo una lesión que alberga una poderosa mutación oncogénica (como *BRAF* V600E) permanece benigna y no progresa indefectiblemente hacia el melanoma. La respuesta fisiopatológica reside en el mecanismo de senescencia inducida por oncogenes (OIS). Tras un período inicial de proliferación (hiperplasia clonal) impulsado por *BRAF*, las propias

señales mitogénicas aberrantes generan un estrés replicativo que desencadena vías supresoras de tumores, principalmente a través de la vía p16/INK4a (codificada por *CDKN2A*). La proteína p16 inhibe los complejos quinasa dependientes de ciclina (CDK4/6), previniendo la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (Rb) y, por ende, bloqueando irreversiblemente el ciclo celular en la fase G1. Esta detención fisiológica del crecimiento es la razón molecular por la cual los nevos melanocíticos comunes detienen su expansión, mantienen una morfología estable durante décadas y rara vez malignizan en ausencia de un "segundo golpe" o mutación adicional (como la inactivación de PTEN o mutaciones en TERT).

Otras variantes de nevos presentan firmas genómicas distintas que delinear su fenotipo morfológico específico:

- **Nevos azules (Blue nevi):** Mutaciones en *GNAQ* y *GNAI1* (genes que codifican subunidades alfa de proteínas G heterotriméricas).
- **Nevos de Spitz:** Translocaciones de quinastas (ROS1, ALK, RET, BRAF, MET) o mutaciones en el gen *HRAS* (especialmente en los nevos de Spitz desmoplásicos). El genotipo con frecuencia determina el fenotipo celular.
- **Nevos penetrantes profundos:** Mutaciones concomitantes en la vía MAPK (usualmente *BRAF* o *MAP2K1*) asociadas a alteraciones en la vía Wnt/beta-catenina (mutaciones en *CTNNB1*).
- **Nevos atípicos (sindrómicos) y síndrome de predisposición a tumores BAP1:** Mutaciones inactivadoras (pérdida de función) en el gen *BAP1*, un gen supresor de tumores y enzima deubiquitinasa. Estas lesiones, denominadas melanocitomas BAP1-inactivados (antiguamente nevos de Wiesner o nevos atípicos de células epitelioides), presentan células neoplásicas grandes y con atipia nuclear.

Manifestaciones clínicas

La expresión clínica de los nevos melanocíticos es extraordinariamente pleomórfica, variando en tamaño, forma, color y arquitectura. La identificación visual correcta de cada variante es el pilar de la dermatología preventiva.

Nevos melanocíticos adquiridos comunes

Evolucionan en tres estadios clínico-patológicos clásicos:

1. **Nevo de la unión (Junctional nevus):** Representan el estadio inicial. Son máculas planas, circulares o elípticas, con un diámetro general menor a 5 mm. Su color varía desde marrón claro hasta marrón oscuro o negro. La pigmentación es habitualmente uniforme y los bordes son regulares y bien definidos.
2. **Nevo compuesto (Compound nevus):** Con el tiempo, las células névicas inician su descenso hacia la dermis superficial. Clínicamente se traducen como pápulas ligeramente elevadas, con frecuencia en forma de cúpula, que pueden conservar la pigmentación oscura del nevo de la unión o tornarse ligeramente más claras (marrón tostado). A menudo pueden presentar pelo terminal en su superficie.
3. **Nevo intradérmico (Intradermal nevus):** Constituyen la etapa final de maduración, comúnmente observados en adultos en la cara y el cuello. Son pápulas o nódulos exofíticos, cupuliformes o pediculados. La pigmentación suele haberse perdido en gran medida debido a la profundidad celular y la disminución en la síntesis de melanina, mostrándose del color de la piel normal (amelanóticos) o de un tono rosa-amarronado pálido. Con los años pueden volverse papilomatosos y blandos, o sufrir cambios de fibrosis.

Nevos melanocíticos atípicos (displásicos o nevos de Clark)

Clínicamente definidos por la presencia de al menos tres de las siguientes características: diámetro mayor a 5 mm, bordes mal definidos o irregulares, asimetría de forma y coloración heterogénea (mezcla de marrón, rojo, rosa o negro). A menudo presentan un componente macular periférico y una zona central papular ("apariencia en huevo frito"). Si bien un solo nevo atípico confiere un riesgo moderado para el desarrollo de melanoma, la presencia de múltiples lesiones (síndrome de nevos displásicos) eleva dramáticamente el riesgo relativo, exigiendo un protocolo de seguimiento estricto.

Nevos melanocíticos congénitos (NMC)

Están presentes desde el nacimiento o emergen en los primeros meses de vida debido a que el pigmento tardó en depositarse. Se clasifican según su diámetro final proyectado en la edad adulta:

- **Pequeños:** < 1.5 cm.
- **Medianos:** 1.5 a 19.9 cm.
- **Grandes:** 20 a 40 cm.
- **Gigantes:** > 40 cm.

Los NMC grandes y gigantes pueden adquirir características cerebriiformes, hipertrichosis extrema ("nevus pilosos gigantes") y nódulos proliferativos subcutáneos. Representan un riesgo significativo de malignización a melanoma a lo largo de la vida (estimado entre el 2% y 5% para nevus gigantes, a menudo de localización dérmica profunda o sistema nervioso central).

Variantes clínicas especiales

- **Nevo de Spitz y Nevo de Reed:** El nevo de Spitz suele presentarse en niños y adultos jóvenes como una pápula o nódulo eritematoso, cupuliforme, de crecimiento rápido (semanas a meses), localizándose frecuentemente en la región cefálica o las extremidades inferiores. Su apariencia amelanótica y vascularizada lo hace confundirse clínicamente con un hemangioma. El nevo de Reed, estrechamente relacionado y considerado por muchos una variante pigmentada del nevo de Spitz, se presenta como una mácula o pápula intensamente negra en extremidades inferiores de mujeres jóvenes.
- **Nevo Azul (Blue nevus):** Pápula o nódulo profundamente pigmentado (azul, gris azulado o negro azulado), debido a la presencia de melanocitos dérmicos profundos ricos en melanina que absorben las longitudes de onda largas de la luz y reflejan las cortas (fenómeno óptico de Tyndall). Suelen ser firmes a la palpación y estables en el tiempo.
- **Nevo de Sutton o Nevo con halo (Halo nevus):** Consiste en un nevo melanocítico central (típicamente compuesto) rodeado por un anillo simétrico concéntrico de despigmentación (leucodermia). Es el resultado de una respuesta autoinmune celular mediada por linfocitos T citotóxicos CD8+ que destruyen los melanocitos

nevomelanocíticos y, de paso, los melanocitos normales de la epidermis circundante. Generalmente, el nevo central involuciona por completo, seguido de la repigmentación gradual del halo meses o años después.

- **Nevos acrales:** Localizados en palmas y plantas, presentan particularidades debidas a la anatomía de la piel glabra (crestas y surcos dermatoglíficos). Generalmente son máculas de color marrón, siguiendo un patrón lineal a nivel dermatoscópico.
- **Melanoniquia longitudinal:** Nevos localizados en la matriz ungueal que producen una banda lineal de pigmentación a lo largo de la placa ungueal. Requieren especial atención para distinguirlos del melanoma subungueal, evaluando el signo de Hutchinson (extensión del pigmento hacia los pliegues ungueales periungueales), el cual es altamente sugestivo de malignidad, aunque puede existir un "pseudo-Hutchinson" benigno en pieles oscuras o en nevos congénitos.



Nevo de Spitz clásico. Se observa un nódulo eritematoso, papular y cupuliforme de bordes bien definidos, comúnmente llamado "melanoma juvenil" en la literatura antigua por su semejanza clínica e histológica inicial con el melanoma, pero de curso estrictamente benigno

Dermatoscopia y hallazgos por imagen

La dermatoscopia (microscopía de epiluminiscencia) es una herramienta in-vivo no invasiva e imprescindible, que incrementa la sensibilidad y especificidad diagnóstica frente al examen clínico desnudo en más de un 20-30%. Al reducir la reflexión de la capa córnea, permite la visualización de estructuras epidérmicas y de la dermis papilar.

Patrones dermatoscópicos de los nevos melanocíticos

Los nevos exhiben patrones estructurados, organizados y simétricos. Los principales patrones globales incluyen:

1. **Patrón reticular:** Es el más común en los nevos de la unión. Se caracteriza por una red de pigmento en forma de panal de abejas. Las líneas de la red (marrón oscuro) corresponden al pigmento a lo largo de las redes de crestas epidérmicas (rete ridges), mientras que los "agujeros" hipopigmentados corresponden a las papilas dérmicas. En lesiones benignas, la red se atenúa gradualmente en la periferia.
2. **Patrón globular:** Predomina en nevos compuestos e intradérmicos, particularmente en nevos congénitos y en la infancia. Se evidencian múltiples estructuras redondas u ovales (glóbulos) bien delimitadas, usualmente de color marrón, que histológicamente correlacionan con nidos de melanocitos en la unión dermoepidérmica o en la dermis superficial. En los nevos en crecimiento de niños sanos, es frecuente observar un patrón globular periférico.
3. **Patrón homogéneo:** Área uniforme y sin estructuras que puede ser de color marrón, azul (clásico del nevo azul) o color piel (típico del nevo intradérmico).
4. **Patrón en estallido de estrellas (Starburst):** Altamente específico para el nevo de Spitz/Reed. Consiste en una lesión central intensamente pigmentada con una periferia radiada formada por estrías pigmentadas o proyecciones pseudopodales distribuidas simétricamente en 360 grados.
5. Patrones acrales:
 - **Patrón del surco paralelo:** Pigmentación que sigue las depresiones (surcos) de los dermatoglifos. Es el sello de benignidad en lesiones palmo-plantares.
 - **Patrón fibrilar o en celosía:** Variantes anatómicas dependientes del estrés mecánico (ej. talones).

(Nota: El patrón de la cresta paralela, donde el pigmento se deposita en las crestas donde desembocan las glándulas ecrinas, es el signo cardinal del melanoma acral).



Dermatoscopia de un nevo melanocítico de la unión. Se aprecia un patrón reticular simétrico con una red de pigmento fina, regular y con desvanecimiento progresivo hacia los bordes. Los orificios de la red son uniformes.

Técnicas de imagen avanzadas

- **Microscopía Confocal de Reflectancia (MCR):** Resolución celular in-vivo. Los nevos benignos muestran un patrón "en panal de abejas" (honeycomb) regular en la epidermis, nidos de la unión dermoepidérmica densos (edged papillae), y ausencia de pleomorfismo celular o células dendríticas atípicas invadiendo las capas superiores (ascenso pagetoide).
- **Tomografía de Coherencia Óptica (OCT):** Utilizada secundariamente para delimitar la profundidad de lesiones dérmicas y mapeo prequirúrgico de nevos intradérmicos grandes.

Histopatología

El examen microscópico continúa siendo el patrón oro ("gold standard") para la categorización y el diagnóstico definitivo de cualquier proliferación melanocítica¹². El principio histológico

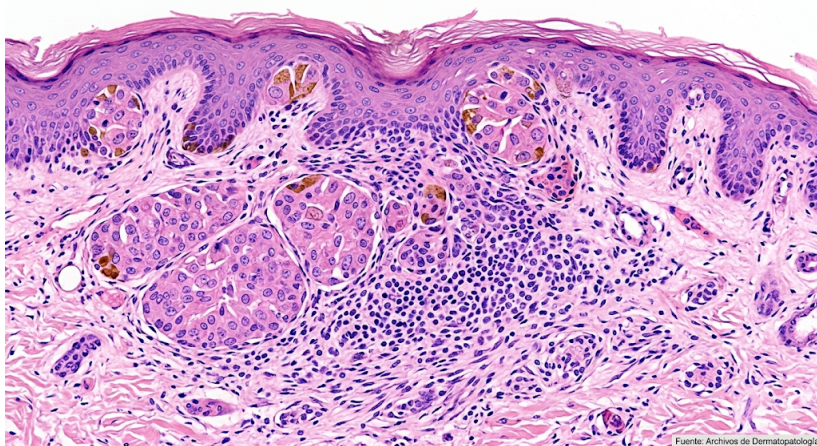
fundamental que define a un nevo melanocítico benigno es el concepto de **maduración** (arquitectónica y citológica) y la **simetría**. En la evaluación a bajo aumento (panorámica), un nevo melanocítico convencional debe exhibir una silueta en forma de cuña o cúpula bien circunscrita, siendo simétrico en el plano vertical (dividiendo la lesión por la mitad, ambos lados son imágenes especulares) y mostrando una dispersión regular del pigmento desde la superficie hacia la base.

Maduración celular ("Zoning" o Gradación Dérmica)

A medida que las células névicas descienden en la dermis, experimentan una transición fenotípica escalonada (Abtropfung de Unna modificado):

- **Células Tipo A (epitelioides):** Localizadas en los nidos de la unión dermoepidérmica y dermis papilar superficial. Son células poliédricas, de tamaño grande, con citoplasma amplio y que frecuentemente contienen abundante melanina.
- **Células Tipo B (linfocitoides):** Se ubican en la dermis reticular media. Son de menor tamaño, carecen de síntesis significativa de melanina y sus núcleos redondeados se asemejan a los de los linfocitos maduros. Crecen en cordones sólidos en lugar de nidos.
- **Células Tipo C (fusiformes/neuromatosas):** Residen en la base profunda del nevo. Son células delgadas, fusiformes o elongadas, embebidas en un estroma fibrilar colagenoso, asemejándose morfológicamente a las células de Schwann de los nervios periféricos (diferenciación neuroide).

La presencia de este gradiente de maduración progresivo hacia la profundidad (disminución del tamaño celular, pérdida de pigmento, pérdida de actividad mitótica en la profundidad) es el argumento histológico más contundente para afirmar la benignidad del tumor. El melanoma carece por completo de esta maduración ("falla en la maduración").



Histopatología de nevo compuesto. Se observan tecas de melanocitos en las redes de crestas epidérmicas y proliferación celular en la dermis subyacente. Se evidencia el fenómeno de maduración desde células tipo A hacia tipo B y C.

Hallazgos de variantes específicas:

- **Nevo displásico (de Clark):** Presenta hiperplasia lentiginosa de melanocitos singulares atípicos a lo largo de la basal epidérmica, nidos en la unión que tienden a unirse o fusionarse entre crestas epidérmicas vecinas ("bridging" o puenteo epidérmico), atipia citológica aleatoria (pleomorfismo nuclear focal) y fibrosis lamelar eosinofílica concéntrica en la dermis papilar que rodea las rete ridges. La inflamación linfocítica perivascular superficial es común.
- **Nevo de Spitz:** Caracterizado por nidos grandes en la epidermis formados por células fusiformes y epitelioides de aspecto voluminoso y citoplasma anfofílico. Clásicamente presentan "cuerpos de Kamino" (glóbulos eosinofílicos amorfos compuestos por membrana basal y colágeno IV en la unión dermoepidérmica) y artefacto de retracción (hendiduras) alrededor de los nidos epidérmicos. Pese a que las células presentan núcleos grandes y nucleolos prominentes (seudoatipia), carecen de pleomorfismo anárquico, y existe buena maduración y pocas o nulas mitosis profundas.

- **Nevo Azul:** Proliferación de melanocitos fusiformes y dendríticos densamente pigmentados confinados a la dermis reticular, rodeados de haces de colágeno engrosados (esclerosis) y acompañados de macrófagos cargados de pigmento (melanófagos).

Diagnóstico y criterios diagnósticos

El abordaje diagnóstico primario de los nevos melanocíticos recae en una anamnesis exhaustiva orientada al tiempo de evolución, síntomas asociados (prurito, sangrado espontáneo, ulceración) y antecedentes personales o familiares de melanoma cutáneo.

A nivel de exploración física, el autoexamen del paciente y el escrutinio clínico por el dermatólogo se fundamentan en dos pilares clásicos:

- 1. El signo del "Patito Feo" (Ugly Duckling Sign):** Propuesto por Grob en 1998, este concepto subraya que los nevos benignos de un mismo individuo tienden a parecerse entre sí (comparten una "firma fenotípica"). Una lesión que difiere drásticamente (en tamaño, color, forma o evolución) del resto de los nevos del paciente debe levantar la máxima sospecha diagnóstica, independientemente de que cumpla o no criterios morfológicos estrictos de malignidad.
- 2. Criterios ABCDE:** Acrónimo estándar internacional para diferenciar nevos benignos de melanoma temprano.
 - **Asimetría:** Un nevo benigno es geométricamente simétrico en al menos uno, y usualmente dos, de sus ejes perpendiculares.
 - **Bordes:** Regulares y bien delimitados en nevos; irregulares, festoneados, dentados o mal definidos en melanoma.
 - **Color:** Los nevos suelen ser monocolors o bicolors simétricos. El melanoma presenta policromía (múltiples tonos de negro, azul, rojo, blanco o gris).
 - **Diámetro:** Tradicionalmente > 6 mm sugiere sospecha, aunque no es exclusivo (existen micromelanomas y nevos congénitos gigantes).
 - **Evolución:** Es el criterio más sensible. Un nevo benigno permanece clínicamente inerte o evoluciona muy lentamente a lo largo de años. Cualquier cambio

agudo en semanas o meses (tamaño, elevación, textura, sangrado) es un criterio absoluto de biopsia escisional.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de un nevo melanocítico debe establecerse con múltiples entidades tumorales pigmentadas de estirpe epitelial, mesenquimal y vascular. La dermatoscopia ha simplificado inmensamente esta diferenciación.

Tabla 1: Diagnóstico diferencial de lesiones pigmentadas frecuentes

Entidad Clínica	Célula de Origen	Clínica Clásica	Hallazgo Dermatoscópico Principal (Criterios Específicos)
Melanoma	Melanocito o maligno	Lesión asimétrica, bordes irregulares, policromía, crecimiento progresivo e invasivo.	Red de pigmento atípica, velo azul-blanquecino, estructuras de regresión (pepimienta), vasos atípicos polimorfos.
Queratosis Seborreica	Queratinocito basal	Pápula o placa de aspecto "pegado", hiperqueratósica, tacto untuoso, en áreas seborreicas.	Seudoquistes de milium, tapones córneos (aberturas tipo comedón), bordes apolillados, patrón cerebriforme (surcos/fisuras).

Carcinoma Basocelular Pigmentado	Célula madre epidérmica (folicular)	Nódulo perlado, translúcido, bordes elevados, telangiectasias y áreas pigmentadas, tendencia a la ulceración central.	Ausencia de red de pigmento. Nidos ovoides azul-grisáceos, hojas de arce (estructuras radiadas periféricas), telangiectasias arborizantes, ulceración focal.
Dermatofibroma (Histiocitoma fibroso benigno)	Fibroblast o/ Histiocito	Pápula o nódulo firme dérmico, signo del hoyuelo positivo a la compresión lateral (pinch sign), usualmente en miembros inferiores.	Parche blanco central similar a una cicatriz (fibrosis dérmica) rodeado por una red pigmentaria fina, delicada y simétrica periférica.
Hemangioma / Angioma Senil	Célula endotelial	Pápula rojo-violácea, blanda, parcialmente compresible (excepcionalmente el trombo angiomatoso es negro oscuro).	Lagunas rojas, violáceas o rojo-negras, fuertemente demarcadas; ausencia absoluta de criterios melanocíticos.

Clasificación y estadificación

Las clasificaciones históricas basadas puramente en la histología convencional están siendo gradualmente suplantadas por la clasificación genómico-patológica. En la 4ª (2018) y 5ª (2023) edición de la *Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de Tumores Cutáneos*, los tumores melanocíticos se estratifican en "vías de progresión" basadas en las mutaciones

conductoras iniciales (*driver mutations*), la exposición ultravioleta y la célula de origen. El concepto subyacente es que cada "camino" genético puede manifestarse biológicamente como una lesión completamente benigna (nevo), una lesión de grado intermedio (melanocitoma) o una lesión francamente maligna (melanoma).

Tabla 2: Clasificación Integrada Clínica, Molecular y Evolutiva (Adaptado OMS 2018/2023)

Categoría/ Vía de Progresión	Entidad Benigna (Nevo)	Lesión Intermedi a (Potencial Incierto)	Entida d Malign a (Melan oma asociad o)	Mutacio nes Driver Típicas
Vía I: Daño Solar Intermitente (Baja CSG*)	Nevo melanocí tico adquirid o común	Nevo displásico de alto grado (Melanocit oma)	Melano ma de extensió n superfic ial	<i>BRAF</i> V600E
Vía IV: Sin relación RUV clara (Congénita)	Nevo congénit o (pequeñ o a gigante)	Nódulo proliferativ o atípico en NMC	Melano ma originad o en nevo congénit o	NRAS Q61
Vía V: Tumores de Spitz	Nevo de Spitz clásico	Tumor de Spitz atípico (Melanocit oma de Spitz)	Melano ma de Spitz	Fusiones quinasas , <i>HRAS</i> , <i>MAP2K</i> <i>1</i>

Vía VIII: Proliferaciones dérmicas puras	Nevo Azul	Tumor melanocítico o dérmico atípico	Melano ma originado o en nevo azul	GNAQ, GNA11, CYSLT R2
Vía Inactivación BAP1	-	Melanocito ma BAP1- inactivado (Nevo de Wiesner)	Melano ma BAP1- deficien te	<i>BRAF</i> V600E + pérdida bialélica de <i>BAP1</i>

CSG: Carga mutacional somática o Cumulative Sun Damage / UV signature.

Dado que los nevos son entidades biológicamente benignas, **no son susceptibles a sistemas de estadificación oncológica (estadificación)** como el sistema TNM del AJCC (American Joint Committee on Cancer), el cual está reservado exclusivamente para la fase de malignidad (melanoma invasivo).

Tratamiento

El enfoque terapéutico de los nevos melanocíticos debe guiarse estrictamente por el riesgo de malignidad o el diagnóstico de certeza, seguido de las consideraciones sintomáticas y cosméticas. Como regla general y dogma dermatológico fundamental: **los nevos melanocíticos asintomáticos, clínicamente estables y dermatoscópicamente típicos no requieren tratamiento preventivo de rutina y su manejo óptimo es la observación.**

Las indicaciones absolutas y relativas para la extirpación de un nevo incluyen:

- 1. Sospecha clínica o dermatoscópica de melanoma:** El objetivo de la cirugía es obtener un diagnóstico histopatológico definitivo.
- 2. Sintomatología:** Cambios inflamatorios, sangrado persistente, irritación crónica por fricción (ej. cinturón, elásticos del sujetador) o dolor, que puedan sugerir transformación o causar morbilidad física.

3. **Dificultad de seguimiento:** Lesiones en áreas topográficas de difícil automonitorización en pacientes que no tienen acceso rutinario al dermatólogo (ej. cuero cabelludo, región perianal), aunque de por sí estas localizaciones no tienen un mayor riesgo inherente de malignización.
4. **Estética o cosmética:** A petición expresa del paciente por impacto psicológico o disconformidad estética, si bien esta indicación no reviste prioridad médica.

Opciones Quirúrgicas

El estándar de oro (Gold Standard) absoluto para el tratamiento y diagnóstico histológico de una lesión pigmentada atípica o sospechosa es la **biopsia escisional quirúrgica completa** con márgenes periféricos de piel sana de 1 a 2 milímetros y extensión vertical anatómica profunda hasta la porción superior del tejido celular subcutáneo. Esto garantiza que el patólogo pueda evaluar integralmente la simetría de la lesión, la arquitectura de sus bordes laterales, el fenómeno de maduración en toda su profundidad y medir con exactitud el espesor de Breslow, en caso de resultar inesperadamente un melanoma.

Para nevos clínicamente inofensivos donde prima la indicación estética, existen otras alternativas terapéuticas:

Tabla 3: Comparativa de Opciones Terapéuticas Quirúrgicas y Ablativas

Técnica Quirúrgica	Indicación Principal	Ventajas	Desventajas e Inconvenientes Críticos
--------------------	----------------------	----------	---------------------------------------

Biopsia Escisional en Huso	Diagnóstico de atipia o sospecha de melanoma. Estándar de Oro.	Extirpación completa (margen oncológico preliminar). Preserva la arquitectura histológica 3D. Menor tasa de recurrencia.	Requiere sutura. Mayor tiempo quirúrgico. Deja cicatriz lineal que varía según líneas de tensión de la piel.
Afeitado Profundo (Saucerization)	Exéresis de nevos protuberantes benignos o displásicos de baja sospecha.	Rápida, no requiere sutura. Excelente resultado cosmético si se realiza tangencialmente sobre la dermis papilar. Cede material para histología.	Riesgo de dejar nidos profundos no diagnosticados (inadecuada para diagnóstico de melanoma). Mayor tasa de recurrencia (fenómeno de pseudomelanoma recurrente).
Biopsia por Sacabocados (Punch)	Lesiones pequeñas o nevo confinado a un área estética sensible (cara).	Cierre rápido y fácil. Muestra excelente arquitectura profunda.	Limitado al diámetro del punch. Inadecuado en lesiones amplias por riesgo de resección subóptima y subestimación diagnóstica (sampling error).

Láser (CO ₂ / Q-Switched) y Electrofulguración	Destrucción de nevos intradérmicos puramente por razones estéticas (controvertido).	Rápida, mínimo sangrado, teóricamente minimiza la cicatriz si es superficial.	Contraindicación relativa general: Destruye completamente el tejido, impidiendo un diagnóstico anatomopatológico. Alta recidiva impredecible. La re-pigmentación pos-láser presenta un patrón muy atípico y pseudomelanomatoso alarmante.
---	---	---	---

Advertencia Crítica: La utilización sistemática de tecnologías ablativas, como láser o crioterapia, para remover o "aclerar" lesiones pigmentadas no estudiadas o sospechosas se considera un procedimiento de alto riesgo médico-legal (mala praxis en múltiples jurisdicciones), debido a la ablación e imposibilidad de confirmación histológica de un potencial melanoma precoz.

Pronóstico y seguimiento

El pronóstico de los nevos melanocíticos adquiridos y congénitos pequeños/medianos es excepcionalmente favorable y se encuadra en la total benignidad biológica a largo plazo. Es imperativo desmitificar el concepto de que el nevo benigno individual es una "bomba de tiempo" obligatoria para el desarrollo del cáncer cutáneo. Los datos epidemiológicos actuales determinan que un nevo melanocítico individual común tiene un riesgo aproximado de malignización a lo largo de toda la vida sumamente bajo, oscilando en torno a 1 en 3,000 para los hombres y 1 en 10,000 para las mujeres. Adicionalmente, el consenso actual en oncología dermatológica destaca que entre un **70% a 80% de todos los melanomas primarios cutáneos surgen "de novo"** sobre piel aparentemente sana, y solo un 20% a 30% proceden de la

transformación maligna de un nevo melanocítico preexistente (nevus-associated melanoma).

El seguimiento dermatológico especializado recobra relevancia fundamental en la identificación y manejo de poblaciones de alto riesgo fenotípico. Los pacientes que cumplen criterios para el síndrome de nevos displásicos (múltiples nevos clínicamente atípicos, a menudo >50 en total) acompañados de una historia familiar positiva (familiar de primer grado con historia de melanoma) conforman la entidad sindrómica conocida como Síndrome FAMMM (Familial Atypical Multiple Mole Melanoma). El riesgo acumulativo de desarrollar melanoma a lo largo de la vida en pacientes con FAMMM portadores de la mutación fundadora *CDKN2A* puede acercarse al 100%.

En estos subgrupos de riesgo, el pronóstico depende directamente del screening oportuno. El estándar de cuidado para la vigilancia prospectiva es la aplicación de la **Dermatoscopia Digital Secuencial combinada con la Fotografía Corporal Total Automática (Mapeo Corporal de Dos Pasos)**. Esta tecnología permite establecer un mapa fotográfico del 100% de la superficie cutánea (documentación macroscópica) para identificar nevos nuevos o eruptivos, al tiempo que adquiere imágenes dermatoscópicas microscópicas de cada lesión basal, permitiendo el cotejo algorítmico, a menudo potenciado por Inteligencia Artificial, en los seguimientos a 6 o 12 meses. Esta metodología objetiva los mínimos cambios estructurales y detecta melanomas "featureless" (carentes de signos atípicos patentes en su inicio) en sus estadios más iniciales y curables (Melanoma in situ).

Los pacientes portadores de nevos melanocíticos congénitos (NMC) de tamaño grande o gigante requieren un protocolo de seguimiento distintivo a nivel multidisciplinar. Dada la etiología temprana de la proliferación (*NRAS* pre-neural tube closure), el riesgo de melanoma aumenta proporcionalmente al tamaño corporal final, situándose en un 5% al 10% a lo largo de la vida en casos de NMC gigantes expansivos. Un riesgo neurooncológico crítico es la instauración de la **Melanocitosis Neurocutánea (MNC)**, una severa y rara entidad letal caracterizada por la colonización de leptomeninges y cerebro por proliferaciones melanocíticas benignas o malignas. Se recomienda la realización de una Resonancia Magnética (RMN)

cerebral y de neuroeje en los primeros 4 a 6 meses de vida en infantes nacidos con NMC gigantes localizados en eje axial posterior (cabeza, cuello, columna vertebral) o asociados a múltiples lesiones satélites, debido a que las áreas focales de depósito de melanina en parénquima cerebral o leptomeninges son hiperintensas en las secuencias ponderadas en T1, posibilitando el diagnóstico precoz antes del desarrollo de síntomas neurológicos irreversibles (convulsiones intratables, hidrocefalia, retraso en el neurodesarrollo o transformación aguda a melanoma leptomeníngeo).

Puntos clave / conclusiones

- **Naturaleza Clonal:** Lejos de ser meras malformaciones o agregados reactivos, los nevos melanocíticos son auténticas neoplasias benignas clonales originadas mayoritariamente por mutaciones driver aisladas en el oncogén *BRAF* (en nevos adquiridos) o *NRAS* (en congénitos).
- **Parada Biológica:** La progresión tumoral hacia el melanoma es fisiológicamente prevenida por mecanismos intrínsecos del ciclo celular, como la senescencia inducida por oncogenes (OIS), orquestada por inhibidores de las quinasas dependientes de ciclina (p16/INK4a).
- **Signo del Patito Feo:** En la clínica dermatológica práctica, la identificación de la "lesión que no encaja" con la firma individual del paciente confiere mayor sospecha clínica que la sumatoria estricta de factores clásicos del ABCDE.
- **Diagnóstico In-Vivo:** La dermatoscopia y la microscopía confocal de reflectancia han transformado la precisión diagnóstica in-vivo. La red de pigmento uniforme es la estructura primordial en las lesiones adquiridas benignas epiteliales, mientras que el patrón globular impera en los congénitos e infancia.
- **El Principio de Maduración:** En dermatopatología, la estratificación y disfunción simétrica y gradual desde células epiteloideas (A) en la superficie hacia formas linfocitoides (B) y fusiformes neuronales profundas (C) constituye el signo histopatológico cardinal de estirpe benigna.
- **Paradigma Quirúrgico:** La biopsia excisional a campo abierto de márgenes delimitados conforma el estándar de oro médico y jurídico frente a la sospecha de atipia; es prioritario

evitar el empleo irrestricto de métodos láser/ablativos sin comprobación microscópica de seguridad oncológica.

- **Riesgo vs Realidad:** Un nevo es habitualmente estable para toda la vida. La enorme mayoría de los melanomas cutáneos en la población adulta surge "de novo", enfatizando que la vigilancia rutinaria debe involucrar activamente tanto el control minucioso de lesiones previas como la piel sana de apariencia intacta.

Bibliografía

1. Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:239-271.
2. Damsky WE, Bosenberg M. Melanocytic nevi and melanoma: unraveling a complex relationship. *Oncogene.* 2017;36(42):5771-5792.
3. Michaloglou C, Vredeveld LC, Soengas MS, et al. BRAFE600-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature.* 2005;436(7051):720-724.
4. Green AC, Wallingford SC, McBride P. Childhood exposure to ultraviolet radiation and harmful skin effects: epidemiological evidence. *Prog Biophys Mol Biol.* 2011;107(3):349-355.
5. Pichon L, Guégan S, Bourrat E, et al. Nevi count and distribution in pediatric patients with different phototypes. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(2):205-210.
6. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer.* 2005;41(1):28-44.
7. Yeh I, von Deimling A, Bastian BC. Clonal BRAF mutations in melanocytic nevi and initiating role of BRAF in melanocytic neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(12):917-919.
8. Colebatch AJ, Scolyer RA, Murali R. Molecular signatures of melanocytic neoplasms: diagnosis, prognosis, and precision medicine. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):e252-e263.
9. Wiesner T, Kutzner H, Cerroni L, et al. Genomic aberrations in spitzoid melanocytic tumours. *Histopathology.* 2016;68(1):79-88.

10. Duffy K, Grossman D. The dysplastic nevus: from historical perspective to management in the modern era: part I. Historical, histologic, and clinical aspects. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(1):1.e1-16; quiz 17-18.
11. Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol*. 2008;159(3):669-676.
12. Elder DE. Dysplastic naevi: an update. *Histopathology*. 2010;56(1):112-120.
13. Elder DE, Bastian BC, Creed WA, et al. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous Melanocytic Neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(4):499-511.
14. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):208-250.
15. Leachko MA, Puig S, Malvey J, et al. Atypical nevi/melanoma syndrome. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. 2019.
16. Kinsler VA, O'Hare P, Bulstrode N, et al. Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol*. 2017;176(5):1131-1143.

Pitiriasis Rosada

Angie Gissella Encarnación Flores

Introducción y Definición

La pitiriasis rosada (PR) es una dermatosis inflamatoria aguda, autolimitada y de evolución predecible, caracterizada por una erupción papuloescamosa de distribución característica. Fue descrita por primera vez de manera clínica por el dermatólogo francés Camille Melchior Gibert en 1860, en su obra *Traité Pratique des Maladies Spéciales de la Peau*, aunque se atribuye a Bazin la denominación de "placa heráldica" (o *plaque hérauldique*) para referirse a la lesión inicial que clásicamente precede al exantema secundario.

Desde el punto de vista conceptual, la pitiriasis rosada representa un exantema paraviral, originado principalmente por la reactivación endógena de los herpesvirus humanos tipo 6 (HHV-6) y tipo 7 (HHV-7). Se considera el paradigma de las enfermedades pápulo-descamativas agudas en la dermatología general y constituye un reto diagnóstico continuo en la práctica clínica debido a su similitud morfológica con la sífilis secundaria y otras dermatosis eritemato-descamativas. Aunque la morbilidad de esta afección es generalmente baja, el intenso prurito que puede acompañar a las lesiones, la ansiedad estética generada en el paciente y las potenciales complicaciones durante el embarazo temprano obligan al dermatólogo a dominar a cabalidad su fisiopatología, diagnóstico diferencial y abordaje terapéutico actualizado.



Aspecto clínico clásico de la Pitiriasis Rosada. Se observa una placa heráldica de mayor tamaño en el flanco izquierdo, acompañada de múltiples pápulas y placas eritematodescamativas secundarias que siguen las líneas de tensión de Langer en el tronco (patrón en "árbol de Navidad").

Epidemiología

La pitiriasis rosada es una afección cosmopolita que se observa en pacientes de todas las razas y áreas geográficas. La prevalencia en la población general se estima en torno al 0.13% al 0.14%, siendo responsable de aproximadamente el 2% de todas las consultas dermatológicas ambulatorias.

Edad y Sexo: La distribución etaria de la PR presenta un pico de incidencia bien definido entre los 10 y los 35 años, abarcando a adolescentes y adultos jóvenes. Es rara en lactantes y en personas mayores de 60 años, representando estos últimos menos del 5% de la totalidad de los casos. Existe una ligera pero constante preponderancia femenina en la mayoría de las series epidemiológicas, con una relación mujer:hombre que oscila entre 1.5:1 y 2:1.

Factores Ambientales y Estacionales: Múltiples estudios han documentado una variabilidad estacional en la incidencia de la pitiriasis rosada, con picos consistentes durante los meses de primavera y otoño en climas templados. La aparición en forma de

brotes o clústeres espaciotemporales en comunidades cerradas (como escuelas, bases militares o fraternidades) ha sido un argumento epidemiológico fundamental para sustentar su etiología infecciosa, aunque no se considera una enfermedad altamente contagiosa, ya que el contacto directo rara vez resulta en transmisión horizontal evidente en convivientes.

Factores de Riesgo: No existen factores genéticos de susceptibilidad claramente dilucidados. Sin embargo, el estrés físico y psicológico crónico, el embarazo, la inmunosupresión temporal y el uso de ciertos fármacos o vacunas han sido identificados como desencadenantes potenciales que propician la reactivación viral subyacente.

Etiopatogenia y Fisiopatología

Durante décadas, la etiología de la PR fue objeto de intensa controversia, barajándose hipótesis bacterianas, fúngicas e incluso autoinmunes. Hoy en día, la evidencia científica respalda de forma abrumadora que la pitiriasis rosada clásica es la manifestación clínica de una reactivación sistémica activa de los herpesvirus humanos tipo 7 (HHV-7) y, en menor medida, tipo 6 (HHV-6).

Evidencia Viroológica

El HHV-7 y el HHV-6 son virus linfotrópicos omnipresentes que infectan a la mayoría de la población durante la infancia temprana, estableciendo posteriormente latencia en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y en las glándulas salivales. Investigadores como Drago y colaboradores demostraron mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) anidada la presencia de ADN y ARNm de HHV-7 y HHV-6 en muestras de plasma y tejido cutáneo lesional de pacientes en fase aguda de PR, marcadores que se vuelven indetectables durante la fase de convalecencia. Además, mediante microscopía electrónica se han observado partículas virales con morfología de herpesvirus en los espacios intercelulares y dentro de los queratinocitos de las lesiones tempranas.

A diferencia del exantema súbito (roséola infantil), que representa la primoinfección, la PR es el resultado de la *reactivación* viral. La ausencia de inmunoglobulinas IgM específicas contra HHV-7/6 en

muchos pacientes, combinada con niveles elevados de IgG basal, confirma que no se trata de una infección primaria.

Respuesta Inmunológica

La fisiopatología de las lesiones cutáneas no se debe a un efecto citopático viral directo severo, sino a una respuesta de hipersensibilidad retardada mediada por células frente a los antígenos virales expresados en los queratinocitos. El infiltrado inflamatorio dérmico está constituido predominantemente por linfocitos T CD4+ en las fases iniciales, con un reclutamiento posterior de células dendríticas plasmocitoides.

Existe una marcada disregulación del perfil de citoquinas en el suero y la piel de estos pacientes. Se ha documentado una respuesta inicial Th1 robusta (con aumento de interferón gamma, interleucina-2 e IL-12) que intenta contener la replicación viral, seguida de un cambio hacia un perfil Th2 y un incremento en las citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-17 (IL-17). Esta "tormenta" localizada de citoquinas induce la vasodilatación dérmica, extravasación eritrocitaria y cambios epidérmicos como la espongiosis y paraqueratosis, responsables de la presentación clínica papuloescamosa.

Variantes de Reacción: Pitiriasis Rosada-like (Inducida por Fármacos)

Es crucial distinguir fisiopatológicamente la PR idiopática mediada por virus de las erupciones pitiriasis rosada-like inducidas por fármacos. En estas últimas, la fisiopatología responde a una hipersensibilidad medicamentosa directa tipo IV. Los agentes implicados con mayor frecuencia incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril), betabloqueantes, sales de oro, bismuto, isotretinoína, terbinafina, antimaláricos, y más recientemente, vacunas contra SARS-CoV-2 (ARNm y vectores virales). A nivel patogénico, las formas farmacológicas rara vez se asocian a viremia por HHV-6/7.

Manifestaciones Clínicas

La historia natural de la pitiriasis rosada clásica sigue un curso temporal altamente estereotipado en tres fases: pródromos, placa heráldica y erupción secundaria.

1. **Fase Prodrómica:** Ocurre en el 5% al 20% de los pacientes, precediendo a las manifestaciones cutáneas en unos pocos días. Los síntomas reflejan la viremia e incluyen cefalea, malestar general, astenia, odinofagia, síntomas del tracto respiratorio superior, febrícula y artralgias leves.
2. **La Placa Heráldica (Medallón Madre):** Es la lesión primigenia que marca el inicio cutáneo de la enfermedad, presente en hasta el 80% de los casos. Se manifiesta como una placa eritematosa solitaria, redonda u ovalada, de 2 a 10 cm de diámetro. Su característica más distintiva es su morfología: un centro de color asalmonado (o hiperpigmentado en fototipos altos) que presenta un aclaramiento central sutil, rodeado por un anillo periférico de escama fina, adherida en su borde externo pero libre en el interno, fenómeno conocido como "collarete descamativo". Se localiza más frecuentemente en el tronco superior (tórax, espalda), cuello o porción proximal de las extremidades.
3. **Erupción Secundaria Exantemática:** Transcurridos entre 5 y 14 días desde la aparición de la placa heráldica (intervalo conocido clínicamente como "tiempo de incubación cutánea"), sobreviene una erupción exantemática secundaria bilateral y simétrica. Esta fase consiste en múltiples máculas, pápulas y pequeñas placas eritematodescamativas ovaladas de 0.5 a 1.5 cm.
El eje longitudinal de estas lesiones ovoides se alinea meticulosamente con las líneas de clivaje de la piel (líneas de Langer). En la espalda, esta distribución adopta la clásica apariencia en "árbol de Navidad" (o abeto invertido), mientras que en el abdomen y tórax anterior puede adquirir una disposición en "V" o curvilínea centrípeta. La erupción suele respetar la cara, las palmas y las plantas.

El **prurito** es un síntoma variable. Se reporta en el 50-75% de los pacientes; en la mayoría de los casos es leve o moderado, pero aproximadamente el 25% de los afectados experimentan un prurito severo, nocturno y refractario, que afecta dramáticamente su calidad de vida.

Variantes Clínicas Atípicas

Cerca del 20% de los pacientes presentan formas atípicas, que dificultan enormemente el diagnóstico:

- **PR Inversa:** Afecta predominantemente las áreas de flexión (axilas, ingles) y la cara, respetando el tronco. Es la variante atípica más común en la población pediátrica.
- **PR Unilateral (Hemilateral):** Las lesiones no cruzan la línea media del tronco.
- **PR Vesicular/Ampollosa:** Presencia de vesículas sobre las placas eritematosas o de forma independiente. Más frecuente en niños y adultos jóvenes, requiriendo diagnóstico diferencial con eccema herpético o dermatitis herpetiforme.
- **PR Purpúrica (Hemorrágica):** Las pápulas presentan extravasación de hematíes prominente que no blanquea a la vitropresión, a menudo simulando una vasculitis leucocitoclástica o la enfermedad de Schamberg.
- **PR Urticariforme:** Lesiones que simulan habones urticariales, acompañadas de prurito feroz.
- **PR Gigante (Pitiriasis circinada y marginada de Vidal):** Se presenta con pocas placas de tamaño enorme, a menudo confluyentes, localizadas preferentemente en las axilas o ingles, con un curso clínico más prolongado.
- **PR sin placa heráldica:** Ocurre en un 10-20% de los pacientes, iniciándose directamente con la erupción secundaria.

Dermatoscopia y Hallazgos por Imagen

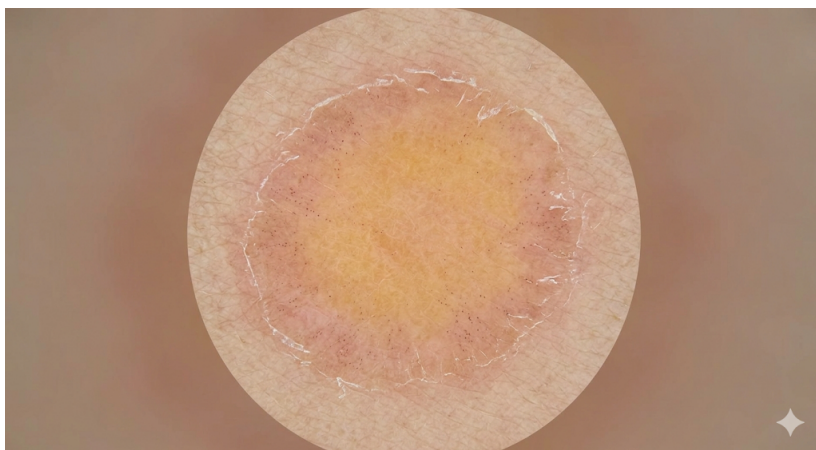
En la última década, la dermatoscopia ha emergido como una herramienta complementaria vital para diferenciar la PR de otros trastornos pápulo-escamosos.

Patrón Dermatoscópico Clásico de la PR:

Al evaluar la placa heráldica o las lesiones secundarias maduras, la dermatoscopia revela un área central sin estructura de coloración amarillenta o marrón-anaranjada. En la periferia, se observa una descamación blanquecina característica, cuyo borde libre apunta hacia el centro de la lesión, confirmando la naturaleza del "collarete descamativo" visible clínicamente.

En cuanto a las estructuras vasculares, se aprecian vasos puntiformes (punteados) finos o líneas vasculares cortas distribuidos de manera irregular o predominantemente en la periferia de la lesión.

Este patrón contrasta radicalmente con el de la psoriasis guttata (que muestra vasos puntiformes gruesos y retorcidos distribuidos de forma densa, difusa y homogénea sobre un fondo eritematoso claro con escama plateada masiva) y el de la tiña corporis (donde la descamación periférica apunta hacia afuera y se pueden visualizar hifas o pelo roto secundario a la invasión fúngica).



Dermatoscopia de Pitiriasis Rosada. Se aprecia un fondo de tonalidad amarillo-anaranjada con vasos puntiformes finos distribuidos de forma heterogénea en la periferia, acompañados de un anillo de escama blanquecina (collarete) cuyo borde libre se orienta al centro de la lesión.

Histopatología

El diagnóstico de la pitiriasis rosada es eminentemente clínico y la biopsia cutánea rara vez es necesaria, reservándose para casos de evolución tórpida o morfología atípica severa (por ejemplo, para descartar sífilis secundaria o un linfoma cutáneo de células T incipiente tipo micosis fungoide). No existe un hallazgo histopatológico único que sea patognomónico, sino más bien una constelación de signos microscópicos característicos.

Hallazgos Epidérmicos:

Se observa una paraqueratosis focal prominente, a menudo formando pequeños montículos (mounds) que se correlacionan clínicamente con la escama del collarete. La capa granulosa suele estar disminuida o ausente bajo los focos de paraqueratosis. La epidermis exhibe espongirosis de leve a moderada, acompañada de una acantosis reactiva leve. Es muy frecuente encontrar una exocitosis de linfocitos hacia la epidermis, ocasionalmente formando pequeñas colecciones intraepidérmicas, aunque sin el marcado atipismo celular ni los verdaderos microabscesos de Pautrier que caracterizan a la micosis fungoide.

Hallazgos Dérmicos:

En la dermis papilar y media se advierte un infiltrado inflamatorio intersticial y perivascular superficial compuesto principalmente por linfocitos T, histiocitos y ocasionales eosinófilos. Un hallazgo altamente indicativo de PR (aunque no exclusivo) es la notable extravasación de eritrocitos en la dermis papilar, que a veces migran hacia la epidermis (exocitosis eritrocitaria) sin evidencia de daño fibrinoide en las paredes de los vasos, descartando una verdadera vasculitis.

Diagnóstico y Criterios Diagnósticos

El diagnóstico se basa en el reconocimiento del patrón morfológico y cronológico clásico. Sin embargo, para estandarizar su identificación clínica y facilitar la investigación, Zawar y Chuh propusieron un conjunto de criterios diagnósticos validados internacionalmente, modificados posteriormente para lograr mayor especificidad.

Tabla 1. Criterios Diagnósticos de la Pitiriasis Rosada (Modificados de Zawar et al.)

Categoría	Criterios Clínicos Requeridos
Criterios Esenciales (Deben cumplirse ambos)	1. Presencia de lesiones maculares o pápulo-escamosas discretas. 2. Las lesiones en tronco o extremidades proximales están distribuidas siguiendo las líneas de clivaje de la piel (Líneas de Langer).
Criterios Opcionales (Al menos uno presente)	1. Antecedente clínico de una placa heráldica precediendo al exantema secundario. 2. Presencia de un collarate descamativo periférico en la mayoría de las lesiones. 3. Ausencia o mínima afectación palmoplantar.
Criterios de Exclusión (La presencia de alguno invalida el diagnóstico)	1. Presencia de vesículas o pústulas múltiples (salvo en variante vesicular pediátrica probada). 2. Serología treponémica y no treponémica positiva. 3. Presencia de hifas en el examen microscópico directo (KOH) de las escamas.

Estudios de Laboratorio:

El paso más crítico ante un cuadro sospechoso de PR es la exclusión imperativa de la sífilis. Por ello, **siempre** debe solicitarse una prueba no treponémica (VDRL o RPR), idealmente acompañada de una treponémica (FTA-ABS o TPHA), en cualquier paciente sexualmente activo que presente erupciones papuloescamosas generalizadas,

particularmente si hay compromiso atípico, lesiones mucosas o linfadenopatía generalizada.

El examen con hidróxido de potasio (KOH) o lámpara de Wood está indicado en casos de placas aisladas atípicas o si la placa heráldica sugiere una dermatofitosis. Las pruebas virológicas (PCR para HHV-6/7) quedan estrictamente reservadas para el ámbito investigativo y no tienen cabida en la práctica clínica rutinaria.

Diagnóstico Diferencial

El abanico de patologías que pueden imitar a la PR es extenso. Una cuidadosa historia clínica farmacológica, la semiología dermatológica detallada y la utilización del laboratorio básico son esenciales.

Tabla 2. Diagnóstico Diferencial de la Pitiriasis Rosada

Entidad Clínica	Características Distintivas frente a la PR
Sífilis Secundaria	Afectación palmoplantar casi patognomónica. Linfadenopatía generalizada. Condilomas planos en mucosas/genitales. "Collarete de Bielt" en lesiones palmoplantares. VDRL/RPR positivo . Ausencia de prurito en la mayoría de los casos.
Psoriasis Guttata	Precedida frecuentemente por infección estreptocócica faríngea (1-3 semanas antes). Las pápulas presentan escama plateada gruesa, no un collarete. Signo de Auspitz positivo. Histología con microabscesos de Munro.

Tiña Corporis (Múltiple)	Las lesiones suelen ser asimétricas, con borde activo intensamente inflamatorio y descamación centrífuga. No siguen las líneas de Langer. Crecimiento excéntrico lento. Examen micológico directo (KOH) positivo para hifas.
Pitiriasis Liquenoides Crónica	Evolución mucho más prolongada (meses a años). Escama central adherente en "oblea de mica". Al desprender la escama puede dejar una superficie lisa y brillante.
Eccema Numular	Placas intensamente pruriginosas, a menudo con exudación, microvesículas y costras melicéricas o hemáticas. Sin collarete descamativo definido. Responde rápidamente a corticoides tópicos potentes.
Erupción Medicamentosa (PR-like)	Ausencia de placa heráldica. Antecedente reciente de inicio de nuevo fármaco (ej. IECAs, oro, biológicos). Prurito feroz. Tarda mucho más en resolver tras suspender el agente que la PR idiopática. A menudo presenta confluencia de lesiones hacia placas eritematosas mayores.



Diagnóstico diferencial crítico. Imagen compuesta comparando el collarate descamativo ovalado de la pitiriasis rosada (izquierda) con las pápulas eritematosas e hiperqueratósicas en palmas de la sífilis secundaria ("gran imitadora") (derecha).

Clasificación y Estadificación / Severidad

La pitiriasis rosada no posee un sistema de estadificación oncológico formal como el AJCC, dado que es un proceso benigno. No obstante, para estandarizar la evaluación en ensayos clínicos de terapias farmacológicas, Chuh y colaboradores desarrollaron el **Pityriasis Rosea Severity Score (PRSS)**, análogo al índice PASI utilizado en psoriasis.

El PRSS evalúa cuantitativamente:

1. **Extensión (Área de superficie corporal):** Evaluada por regiones (cabeza/cuello, tronco, extremidades superiores, extremidades inferiores).
2. **Severidad morfológica (0-3 puntos):** De tres parámetros principales: Eritema (E), Induración/Infiltración (I), y Descamación (D).
3. **Prurito:** Medido concomitantemente a través de una Escala Visual Analógica (EVA).

El cálculo de este índice permite estratificar la enfermedad en leve, moderada o severa, guiando la necesidad de intervenciones

farmacológicas sistémicas. En la práctica ambulatoria rutinaria, la "estadificación" clínica se divide pragmáticamente en:

- *PR No Complicada (Leve a moderada)*: Curso típico, prurito tolerable, sin repercusión sistémica ni embarazo.
- *PR Severa / Recalcitrante*: Extensa afectación del área de superficie corporal (>50%), prurito incoercible que afecta el sueño, lesiones ulceronecróticas o duración mayor a 12 semanas.

Tratamiento

El pilar fundamental del manejo de la pitiriasis rosada clásica es la educación, la contención emocional del paciente y el manejo expectante, ya que la enfermedad es autolimitada y resuelve espontáneamente sin dejar secuelas cicatrizales. El axioma médico de *primum non nocere* debe prevalecer, evitando sobretratar casos asintomáticos.

La decisión de iniciar un tratamiento activo dependerá enteramente de la severidad del prurito y del impacto estético y psicológico en el paciente.

Medidas Generales y Terapia Tópica (Primera Línea)

En el 80% de los pacientes, el tratamiento de soporte es suficiente:

- **Emolientes y Sustitutos de Jabón:** Para restaurar la barrera cutánea y evitar la irritación por xerosis subyacente. Se deben usar lociones con calamina, óxido de zinc, o mentol al 0.5-1% como agentes antipruriginosos y refrescantes.
- **Corticosteroides Tópicos:** Constituyen la base del manejo sintomático para el prurito y la inflamación. Se indican esteroides de mediana potencia (ej., crema de furoato de mometasona al 0.1%, valerato de betametasona al 0.1%) aplicados sobre las lesiones más sintomáticas 1-2 veces al día por un máximo de 2-3 semanas.
- **Antihistamínicos Orales:** Los antihistamínicos H1 de segunda generación (cetirizina, levocetirizina, desloratadina) son útiles para controlar el prurito basal. En casos de insomnio secundario al prurito, los antihistamínicos de primera generación sedantes (clorfeniramina, hidroxicina) administrados por la noche son altamente recomendables.

Terapias Sistémicas y Fototerapia (Segunda Línea - Para PR Severa/Extensa)

Cuando la presentación clínica es severa, diseminada, sumamente pruriginosa o afecta de manera grave la calidad de vida, se pueden implementar terapias basadas en la etiología viral presumida o la modulación inmunológica profunda.

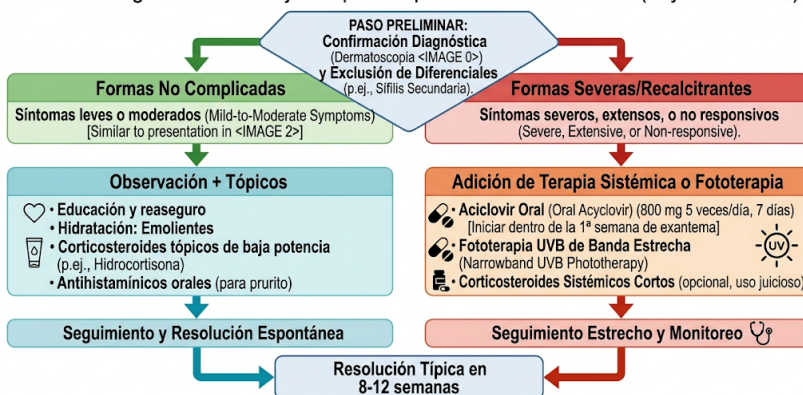
Tabla 3. Opciones Terapéuticas Sistémicas en Pitiriasis Rosada Severa

Intervención	Régimen Sugerido	Mecanismo de Acción / Nivel de Evidencia	Observaciones
Aciclovir Oral	400 mg 5 veces al día o 800 mg 3 veces al día, durante 7 días.	Antiviral inhibidor de la ADN polimerasa. Evidencia moderada a alta en ensayos clínicos aleatorizados (ECA).	Solo es efectivo si se inicia en la fase temprana (primera o segunda semana del exantema). Acelera el clareamiento de las lesiones y disminuye la severidad del prurito [19, 20].
Eritromicina / Azitromicina	Eritromicina: 250 mg c/6h por 2 semanas. Azitromicina: 500 mg/día por 3 días.	Efecto inmunomodulador y antiinflamatorio o indirecto, no antibacteriano per se. Evidencia muy controvertida.	Antiguamente considerada de elección, pero recientes ECA demostraron que la azitromicina no es superior al placebo [18]. Su uso generalizado está en desuso.

Corticosteroides Orales	Prednisona 0.5 mg/kg/día en pauta descendente corta (7-10 días).	Potente inmunosupresor y antiinflamatorio.	Reservados únicamente para variantes extremadamente inflamatorias, gigantes o urticariales con prurito incontrolable. Existe el riesgo de "efecto rebote" al suspenderlos [17].
Fototerapia (UVB-nb)	Dosis eritematogénica fraccionada, 2 a 3 veces por semana.	Inmunosupresión cutánea, agotamiento de células T y modulación de células de Langerhans.	Muy efectiva para reducir la severidad del exantema y el prurito severo. Debe advertirse al paciente sobre el riesgo de potenciar la hiperpigmentación postinflamatoria, sobre todo en fototipos IV-VI [17].

Aciclovir: El uso de antivirales sistémicos es, hoy en día, el paradigma terapéutico más respaldado para formas graves. En múltiples ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo, dosis altas de aciclovir administradas precozmente demostraron reducir el tiempo de involución de las placas de 38 días en el grupo placebo a 19 días en el grupo tratado, logrando también una resolución más rápida del prurito [19, 20]. El valaciclovir (1g cada 8 horas por 7 días) es una alternativa válida con mejor posología.

FIGURA 4: Algoritmo de manejo terapéutico para la Pitiriasis Rosada (Pityriasis Rosea).



Fuente sugerida: Creación propia del autor basada en evidencia (Acyclovir timing from randomized controlled trials).

Algoritmo de manejo terapéutico para la Pitiriasis Rosada. Diagrama de flujo que divide el abordaje en formas no complicadas (observación + tópicos) y formas severas/recalcitrantes (adición de aciclovir oral o fototerapia UVB de banda estrecha).

Pronóstico y Seguimiento

El pronóstico de la pitiriasis rosada clásica es excelente. La enfermedad es invariablemente autolimitada; en el 80% de los pacientes el exantema desaparece en un plazo de 4 a 8 semanas sin dejar cicatriz física. Un porcentaje menor de casos puede prolongarse hasta 12 o 16 semanas. Las recaídas y recidivas a lo largo de la vida son sumamente infrecuentes (menos del 2.5%), asumiéndose que el episodio confiere inmunidad permanente frente a futuras reactivaciones virales sintomáticas.

Secuelas Pigmentarias:

El desafío estético primario a largo plazo es la discromía transitoria. Los pacientes, en particular aquellos con fototipos de piel oscuros (Fitzpatrick III al VI), desarrollan sistemáticamente máculas de hiperpigmentación postinflamatoria (y menos frecuentemente hipopigmentación) que persisten en los sitios de las lesiones previas. Esta discromía puede durar desde varios meses hasta un año, generando gran angustia. El uso imperativo de fotoprotección y la

hidratación continua son claves. La luz solar directa sobre las lesiones activas exacerba este oscurecimiento temporal.

Pitiriasis Rosada y Embarazo:

Un aspecto de extrema vigilancia pronóstica, descrito exhaustivamente por el grupo de Drago, es la aparición de PR durante la gestación. La evidencia indica que el embarazo propicia una reactivación más agresiva del HHV-6 debido a la alteración del entorno inmunológico materno (modulación hacia inmunotolerancia Th2).

Si la PR idiopática mediada por herpesvirus se desarrolla dentro de las primeras 15 semanas de gestación, se asocia alarmantemente con una tasa de aborto espontáneo que puede superar el 60%, un riesgo de parto prematuro elevado y neonatos con hipotonía fetal. La viremia activa por HHV-6 atraviesa la placenta induciendo apoptosis en el tejido trofoblástico e infección fetal directa. Por consiguiente, cualquier mujer gestante, especialmente en el primer trimestre, que debute con PR requiere un control obstétrico de alto riesgo, monitoreo ecográfico estrecho e interconsulta multidisciplinaria inmediata; en este contexto clínico particular, la indicación precoz de terapia con valaciclovir o aciclovir a dosis altas es ampliamente recomendada como intento profiláctico para frenar la viremia.

Puntos Clave / Conclusiones

- La pitiriasis rosada es una erupción pápulo-escamosa aguda y autolimitada originada casi indiscutiblemente por la reactivación endógena sistémica de los herpesvirus humanos tipo 6 y tipo 7 (HHV-6/7).
- La presentación clínica clásica inicia con una placa heráldica ("medallón madre") de mayor tamaño, seguida días después por una erupción secundaria que respeta un patrón en "árbol de Navidad" a lo largo de las líneas de tensión cutánea.
- El diagnóstico es puramente clínico en la gran mayoría de los casos; sin embargo, el diagnóstico diferencial primordial es la sífilis secundaria. **Se requiere de manera obligatoria una prueba serológica de sífilis (VDRL/RPR) en pacientes de riesgo, con clínica atípica o compromiso palmoplantar.**

- El 20% de las presentaciones son atípicas (inversa, vesicular, purpúrica), exigiendo pericia diagnóstica y apoyo de herramientas como la dermatoscopia.
- El manejo es en su mayoría expectante y de soporte (emolientes, corticosteroides tópicos y antihistamínicos) para aliviar el prurito.
- Para casos severos, diseminados o altamente pruriginosos, la intervención farmacológica de elección demostrada en la actualidad es el Aciclovir oral a dosis plenas durante una semana, siempre y cuando se inicie en las etapas tempranas del exantema.
- Se debe ejercer particular cautela en gestantes con inicio temprano de la PR (primeras 15 semanas), dada la comprobada y grave asociación patológica con aborto espontáneo por infección de tejido trofoblástico por HHV-6.

Bibliografía

1. Gibert CM. *Traité pratique des maladies spéciales de la peau*, 3rd edn. Paris: Plon, 1860.
2. Villalón-García I, et al. Pityriasis rosea: an update on etiopathogenesis and clinical management. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(3):472-478.
3. Urbina F, Das A, Cohen PR. Pityriasis rosea: an updated review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(5):675-685.
4. Vender RB, Vender R. Pityriasis rosea: an epidemiological study of disease clustering. *J Cutan Med Surg*. 2012;16(5):332-337.
5. Drago F, Broccolo F, Rebora A. Pityriasis rosea: an update with a critical appraisal of its possible herpesviral etiology. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(2):303-318.
6. Broccolo F, Drago F, Careddu AM, et al. Additional evidence that pityriasis rosea is associated with reactivation of human herpesvirus-6 and -7. *J Invest Dermatol*. 2005;124(6):1234-1240.
7. Neoh CY, et al. Evidence for cell-mediated immunity in the pathogenesis of pityriasis rosea. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(7):781-784.
8. Busto-Leis JM, Servera-Negre G, et al. Pityriasis rosea, COVID-19 and vaccination: new epidemiological and clinical evidence. *Dermatol Ther*. 2021;34(4):e15002.

9. Zawar V, Chuh A. Pityriasis rosea. A comprehensive diagnostic approach. *Clin Dermatol*. 2021;39(2):142-154.
10. Polat M, Dikilitaş MC. Atypical Pityriasis Rosea: A clinical and epidemiological study of 60 patients. *Indian J Dermatol*. 2020;65(3):195-199.
11. Lallas A, Kyrgidis A, Tzellos TG, et al. Accuracy of dermoscopic criteria for the diagnosis of psoriasis, dermatitis, lichen planus and pityriasis rosea. *Br J Dermatol*. 2012;166(6):1198-1205.
12. Errichetti E, Stinco G. Dermoscopy in General Dermatology: A practical overview. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(4):471-507.
13. Patterson JW. *Weedon's Skin Pathology*. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2020. p. 223-225.
14. Zawar V, Chuh A. Applicability of proposed diagnostic criteria of pityriasis rosea: results of a prospective case-control study in India. *Indian J Dermatol*. 2013;58(6):439-442.
15. Chuh A, Zawar V, Sciallis GF, Lee A. A position statement on the management of patients with pityriasis rosea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(10):1670-1681.
16. Chuh AA. Objective assessment of pityriasis rosea lesions: the pityriasis rosea area and severity index. *J Cutan Med Surg*. 2003;7(5):372-378.
17. Primary Care Dermatology Society (PCDS). Pityriasis Rosea - Guidelines for management. PCDS UK. Updated 2021. Disponible en guías clínicas dermatológicas estandarizadas.
18. Amatya A, Rajouria EA, Karn D. Comparative study of efficacy of oral acyclovir with oral erythromycin in the treatment of pityriasis rosea. *Kathmandu Univ Med J*. 2012;10(37):57-61.
19. Ganga R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral acyclovir in the treatment of pityriasis rosea. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(10):E53-E56.
20. Singh D, et al. Efficacy of Acyclovir in Pityriasis Rosea: A Multicentric Double Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *Indian J Dermatol*. 2016;61(5):580.
21. Drago F, Broccolo F, Javor S, Drago F, Rebora A, Parodi A. Evidence of human herpesvirus-6 and -7 reactivation in

- miscarrying women with pityriasis rosea. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):198-199.
22. Drago F, Javor S, Rebora A, Parodi A. Pregnancy outcome in patients with pityriasis rosea: A prospective, multicenter, observational study. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(2):S78-S83.

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: **978-9907-801-52-1**

Velseris Manta, Ecuador

Junio 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.