

Desafíos en Dermatología Compleja



Carlota Alexandra Rivera Jarrin

Evelyn Susana Neira García

María José González Palacios

Claudia Azucena Montanero Mejía

Paula Jessenia Idrovo Campoverde

Wissentaal

Índice

Tratado de Patología Cutánea Avanzada: Linfomas Cutáneos de Células T (Micosis Fungoides y Síndrome de Sézary) -----	3
Carlota Alexandra Rivera Jarrin	3
Hidradenitis Supurativa -----	19
Evelyn Susana Neira García	19
Enfermedad de Lyme Cutánea -----	31
María José González Palacios	31
Urticaria Crónica -----	44
Claudia Azucena Montanero Mejía	44
Alopecia Areata -----	54
Paula Jessenia Idrovo Campoverde	54

Tratado de Patología Cutánea Avanzada: Linfomas Cutáneos de Células T (Micosis Fungoides y Síndrome de Sézary)

Carlota Alexandra Rivera Jarrin

Resumen

Los linfomas cutáneos de células T (LCCT) representan el grupo más frecuente de linfomas extraganglionares, constituyendo un paradigma esencial en el estudio de la patología cutánea avanzada. La micosis fungoides (MF) y el síndrome de Sézary (SS) son las variantes clínicas principales, caracterizadas por una proliferación clonal de linfocitos T epidermotrópicos. Este capítulo aborda de manera exhaustiva la epidemiología, la fisiopatología molecular, y el espectro de manifestaciones clínicas de estas dermatosis neoplásicas. Se detalla el abordaje diagnóstico integrando la clínica, la dermatoscopia, la histopatología clásica, la inmunohistoquímica y las herramientas moleculares modernas. Asimismo, se proporciona una revisión crítica de las opciones terapéuticas, desde terapias dirigidas a la piel para estadios tempranos, hasta agentes biológicos de nueva generación e inhibidores de la histona deacetilasa para la enfermedad avanzada. Al finalizar, el capítulo consolida estos conceptos en un algoritmo de manejo clínico estandarizado.

Introducción

Los linfomas cutáneos primarios constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias linfoproliferativas originadas en la piel sin evidencia de afectación extracutánea en el momento del diagnóstico inicial. Dentro de este grupo, los linfomas cutáneos de células T (LCCT) representan aproximadamente el 75-80% de los casos. La patología cutánea avanzada se ilustra de manera ejemplar en la micosis fungoides (MF) y su variante leucémica agresiva, el síndrome de Sézary (SS). Ambas entidades demandan una integración

multidisciplinar en la que la dermatología clínica, la dermatopatología y la biología molecular confluyen para establecer diagnósticos precisos ante un "gran simulador" dermatológico. Históricamente considerada como un proceso inflamatorio crónico que evoluciona hacia la malignidad, hoy comprendemos que la MF/SS es un proceso clonal primario. El desafío central para el médico general, el residente y el especialista radica en el diagnóstico temprano y en el establecimiento de un plan terapéutico que equilibre la remisión del cuadro clínico con la preservación de la integridad del sistema inmunológico local y sistémico del paciente.

Epidemiología

La incidencia de los LCCT se estima entre 6.4 y 8.5 casos por millón de habitantes anualmente a nivel mundial, una cifra que ha mostrado un incremento sutil y progresivo en las últimas dos décadas, atribuible posiblemente a mejoras en las técnicas diagnósticas (Laga et al. 2022).

- **Edad y Sexo:** La MF clásica se presenta habitualmente en adultos mayores, con una mediana de edad al momento del diagnóstico entre los 55 y 60 años. No obstante, existen variantes clínicas (como la MF hipopigmentada) que se manifiestan frecuentemente en población pediátrica y adultos jóvenes. La relación hombre:mujer se sitúa aproximadamente en 2:1.
- **Geografía y Raza:** Estudios epidemiológicos en Estados Unidos y Europa han revelado que los pacientes de ascendencia afrodescendiente presentan tasas de incidencia significativamente más elevadas frente a pacientes caucásicos, manifestando además una tendencia hacia una progresión más agresiva y una aparición en edades más tempranas.

Fisiopatología

El desarrollo de la MF se fundamenta en la expansión clonal de una población de linfocitos T de memoria efectora cutánea que residen en la piel (TRM), característicamente expresando los antígenos de "homing" cutáneo: el antígeno linfocitario cutáneo (CLA) y el receptor de quimiocinas CCR4. A nivel fenotípico, estas células

suelen ser de estirpe T colaboradora (CD3+, CD4+, CD8-), aunque las variantes CD8+ no son infrecuentes, particularmente en población infantil.

En contraposición, el síndrome de Sézary surge a partir de linfocitos T de memoria central (TCM), que conservan la expresión del antígeno CCR7 y la L-selectina (CD62L), permitiéndoles una migración continua entre los ganglios linfáticos, el torrente sanguíneo periférico y la piel, justificando la eritrodermia y las adenopatías sistémicas concomitantes.

A nivel genómico y epigenético, recientes avances en secuenciación de nueva generación (NGS) han dilucidado aberraciones recurrentes, que incluyen alteraciones en el gen supresor de tumores TP53, mutaciones activadoras en la vía de señalización JAK/STAT, y mutaciones en genes involucrados en el remodelado de la cromatina celular. Adicionalmente, el microambiente tumoral cutáneo es un participante activo; la sobreexpresión de ciertas citocinas y quimiocinas derivadas del queratinocito induce y perpetúa la llegada (homing) de estas células T anormales, al tiempo que evaden la vigilancia inmune habitual mediante la expresión de señales inhibitorias (PD-1/PD-L1) y antígenos específicos como el factor de transcripción TOX.

Factores de Riesgo

Pese a múltiples estudios epidemiológicos, la etiología exacta de la MF y el SS sigue siendo parcialmente enigmática. Se postulan varios factores:

- **Estimulación Antigénica Crónica:** La teoría más aceptada sugiere que un antígeno ambiental crónico (un alérgeno persistente, o posiblemente un autoantígeno) o agentes infecciosos como el *Staphylococcus aureus*, impulsan una inflamación mantenida que propicia mutaciones somáticas en las células T reactivas, llevándolas hacia la monoclonalidad neoplásica.
- **Medicamentos:** Recientemente ha surgido literatura que discute el papel de fármacos inductores de antígenos, tales

como diuréticos tiazídicos y antagonistas de canales de calcio, como factores promotores de discrasias linfocitarias (pseudolinfomas y linfomas cutáneos verdaderos), especialmente en poblaciones geriátricas.

- **Exposiciones Ocupacionales:** La exposición a pesticidas, solventes químicos industriales orgánicos y ciertas resinas ha sido asociada en estudios observacionales con un mayor riesgo de LCCT.

Manifestaciones Clínicas

El espectro clínico de la micosis fungoides evoluciona de forma clásica a lo largo de décadas en tres estadios cutáneos progresivos:

1. **Fase de Mácula (Parche):** Clínicamente indistinguible de dermatitis eccematosas o psoriasiformes crónicas. Son lesiones maculares eritematosas o finamente descamativas, de bordes bien definidos o discretamente irregulares, que muestran una predilección especial por las áreas protegidas de la exposición solar pasiva, coloquialmente referidas como zonas en "traje de baño" (glúteos, abdomen inferior, pliegues axilares e inguinales, y cara interna de muslos).
2. **Fase de Placa:** Las máculas se infiltran, volviéndose palpables. Las placas pueden tener una morfología anular, arciforme o serpiginosa. En esta fase suele acentuarse la pérdida de apéndices cutáneos, desarrollándose alopecia local, anhidrosis localizada, y aumento del prurito intenso.
3. **Fase de Tumor:** Caracterizada por la aparición de nódulos exofíticos de un color rojo oscuro, violáceo o parduzco que pueden ulcerarse y sangrar profusamente. Estos tumores frecuentemente indican transformación biológica a linfoma cutáneo de células grandes.

Variantes Clínicas Especiales:

- *MF Hipopigmentada:* La variante más común en edad pediátrica y en pieles oscuras. Se presenta con máculas acrómicas o hipocrómicas mal delimitadas sin eritema visible.
- *MF Foliculotrópica:* Afectación selectiva del epitelio del folículo piloso. Típicamente afecta la cabeza y el cuello, produciendo

- pápulas foliculares agrupadas, quistes, comedones, y alopecia mucinosa de cejas o cuero cabelludo.
- *Reticulosis Pagetoide (Enfermedad de Woringer-Kolopp)*: Variante localizada con una placa solitaria con un componente intraepidérmico masivo.
 - *Piel Laxa Granulomatosa*: Formación de pliegues cutáneos colgantes en flexuras axilares e inguinales asociados con masas ganglionares.

Síndrome de Sézary: Representa el estadio final leucémico y avanzado. La tríada clínica clásica es:

- **Eritrodermia:** Afectación generalizada (>80% de la superficie corporal total) con un eritema violáceo, pruriginoso severo y descamación difusa.
- **Adenopatías Sistémicas:** Ganglios periféricos indoloros.
- **Presencia de Células de Sézary:** Linfocitos atípicos monoclonales circulantes en la sangre periférica superiores a 1000 células/mm³.
- *Otros:* Queratodermia palmoplantar severa con fisuras, ectropión ocular, onicodistrofia y facies leonina u "hombre rojo".

Diagnóstico

El diagnóstico temprano de los linfomas cutáneos requiere de una correlación exhaustiva que combina variables clínicas, dermatoscópicas, histopatológicas y estudios moleculares avanzados.

Diagnóstico Clínico

Se basa en la morfología de las lesiones, el porcentaje de superficie corporal (SCT) afectada y la persistencia o refractariedad frente a terapias inflamatorias clásicas. El mapeo corporal y la estadificación TNMB son mandatorios.

Diagnóstico Dermatoscópico

La dermatoscopia asiste notablemente al médico general y especialista al aumentar la sospecha clínica ante una lesión maculosa crónica inespecífica:

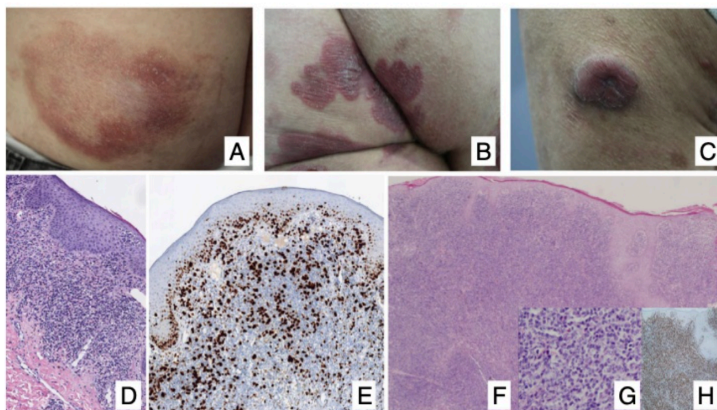
- En *Máculas/Parches*: Predominan vasos lineales finos y muy cortos dispuestos en red o de manera reticular interrumpida.
- En *Placas*: El signo más específico es la observación de **vasos en espermatozoide** (un punto rojo del cual emerge una fina prolongación vascular curvilínea) sobre un fondo rosado pálido con escamas blancas o amarillentas adherentes.
- En la *MF Folliculotrópica*: Se observan halos blancos perifoliculares gruesos, tapones queratósicos, vellos rotos y pelos de tipo "pigtail" o cola de cerdo.

Diagnóstico Histopatológico

Es el pilar de confirmación o "gold standard" para patología cutánea avanzada, aunque frecuentemente requiere biopsias repetidas suspendiendo tratamiento corticoideo tópico dos semanas antes.

- Hallazgos clásicos (Tinción Hematoxilina y Eosina):
 1. **Epidermotropismo sin Espongiosis**: Linfocitos aislados que invaden la epidermis sin que exista un edema intercelular acompañante proporcional. Este es el hallazgo capital.
 2. **Microabscesos de Pautrier**: Acúmulos intraepidérmicos bien delimitados de células linfocíticas atípicas.
 3. Alineación basal de linfocitos: Disposición de los linfocitos a lo largo de la unión dermo-epidérmica (patrón en "collar de perlas" o "tagging").
 4. Fibroplasia dérmica papilar: Banda gruesa de colágeno fibrilar en la dermis superficial.
 5. A nivel celular, linfocitos con núcleos atípicos cerebriformes o hiper cromáticos marcadamente indentados.
- *Inmunohistoquímica (IHC)*: Un panel mínimo requiere anticuerpos CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 y CD8 (Jawed et al. 2020a). El fenotipo clásico de MF/SS es: CD3+, CD4+, CD8-. El hallazgo diagnóstico más contundente para probar naturaleza aberrante es la **pérdida de antígenos pan-T**, siendo la deficiencia o ausencia de expresión de CD7 y CD26 marcadores altamente específicos (ausencia de CD7 en más del 90% del infiltrado linfocitario atípico).
- *Biología Molecular*: En estadios dudosos o de placa precoz, se requiere realizar Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)

para evidenciar el reordenamiento monoclonal del gen del receptor de la célula T (TCR-gamma, beta). Sin embargo, una monoclonalidad no equivale per se a malignidad; es la suma clínica, histológica y genética.



Espectro clínico e histopatológico de la Micosis Fungoides (MF). Correlación de la progresión de la enfermedad. **(A-C) Manifestaciones clínicas:** (A) Fase de mácula o parche, evidenciando una lesión eritematosa extensa con leve descamación y bordes irregulares. (B) Fase de placa, mostrando lesiones eritemato-violáceas infiltradas con tendencia a la confluencia. (C) Fase tumoral, caracterizada por un nódulo exofítico y ulcerado. **(D-H) Hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos:** (D) Tinción con Hematoxilina-Eosina (H&E) de una lesión en placa temprana que demuestra el característico epidermotropismo de linfocitos atípicos sin espongiosis significativa (microabscesos de Pautrier). (E) Marcaje inmunohistoquímico positivo que resulta el infiltrado linfocitario T epidermotrópico. (F y G) H&E de un estadio tumoral a menor y mayor aumento, mostrando un infiltrado linfocitario dérmico denso, difuso y profundo, con atipia citológica marcada. (H) Inmunohistoquímica del infiltrado dérmico tumoral confirmando la esteirpe celular.

Diagnóstico Diferencial

Dada su naturaleza mimetizadora, las enfermedades cutáneas avanzadas presentan una amplia gama de opciones que deben descartarse. Se detallan en la siguiente tabla:

Tabla 1. Diagnóstico Diferencial de Linfoma Cutáneo de Células T.

Diagnóstico Alternativo	Diferencias Clínicas Clave	Diferencias Histopatológicas / Laboratorio

<p>Dermatitis Atópica</p>	<p>Antecedente de atopia, prurito severo inicial, flexuras. Buena respuesta a esteroides sistémicos rápidos.</p>	<p>Fuerte espongirosis epidérmica. Ausencia de células cerebriformes. Infiltrado linfocitario polileclinal (mezcla de T y B).</p>
<p>Psoriasis en Placas</p>	<p>Placas bien definidas, escama gruesa plateada, distribución extensora (codos, rodillas), Signo de Auspitz.</p>	<p>Acantosis regular, paraqueratosis con neutrófilos (microabscesos de Munro), hipogranulosis, dilatación vascular dérmica alta. Ausencia de epidermotropismo linfocitario solitario.</p>
<p>Parapsoriasis en Placas (Grandes)</p>	<p>Clásicamente considerada estado pre-micótico; pápulas ligeramente atróficas y de aspecto digitiforme o en bandas.</p>	<p>Muchas veces histopatológicamente indistinguible en etapas iniciales. Puede presentar clonalidad TCR sutil, lo cual obliga a seguimiento clínico estricto.</p>
<p>Farmacodermias (Toxicodermias)</p>	<p>Relación cronológica aguda o subaguda con un fármaco (e.g., antiepilépticos, alopurinol). Ocasionalmente síndrome DRESS.</p>	<p>Patrón de interfase vacuolar. Abundantes eosinófilos en dermis (infiltrado mixto). Rápida resolución o mejoría al suspender el medicamento causal.</p>
<p>Pitiriasis Rubra Pilaris</p>	<p>Eritrodermia naranjorajiza con islas de piel respetada ("islas de respeto"). Hiperqueratosis palmoplantar severa.</p>	<p>Alternancia orto y paraqueratosis (patrón de "damero"). Engrosamiento folicular marcado. Ausencia absoluta de atipia citológica.</p>

Lepra Borderline/ Tuberculoide	Áreas hipopigmentadas o anulares con alteración o pérdida franca de la sensibilidad térmica y táctil.	Granulomas perianexiales o en cordones nerviosos. Infiltrado perineural diagnóstico. Baciloscopia (Fite-Faraco) ocasionalmente positiva.
-----------------------------------	---	--

Tratamiento

El abordaje terapéutico de esta patología cutánea avanzada se cimienta en una evaluación rigurosa del estadio clínico, basado en la clasificación internacional de la ISCL/EORTC. El tratamiento sigue un concepto de escalonamiento ("step-ladder"), priorizando terapias dirigidas a la piel en estadios iniciales con la finalidad de minimizar efectos sistémicos y preservar el sistema inmunológico. Opciones de Primera Línea (Terapias dirigidas a la piel para estadios IA - IIA)

Estos tratamientos abordan pacientes con afección en parches o placas que abarca menos o más del 10% de la superficie cutánea sin afección tumoral ni sistémica.

- **Corticosteroides Tópicos de Alta Potencia:** Agentes como clobetasol o betametasona dipropionato generan tasas de remisión completa altas, induciendo apoptosis de los linfocitos T.
- **Quimioterapia Tópica (Mostaza Nitrogenada):** El gel de mecloretamina (0.016%) ha re-emergido como terapia central por su alta efectividad y bajo riesgo de toxicidad sistémica, aplicándose diariamente sobre las placas o el "traje de baño" del paciente. Su principal efecto adverso es la dermatitis de contacto irritativa o alérgica. Carmustina (BCNU) es otra alternativa similar.
- Fototerapia y Fotoquimioterapia:
- *UVB de Banda Estrecha (UVB-NB, 311 nm):* Terapia de elección, tres veces por semana, para fase de parche, estimulando la inmunidad local y logrando tasas de blanqueamiento superiores al 70%.
- *PUVA (Psoralenos + UVA):* Reservado primariamente para pacientes en fase de placa hipertrófica más infiltrada o

foliculotrópica, ya que la longitud de onda de los UVA penetra la dermis reticular, proporcionando mayor aclaramiento celular profundo.

Alternativas Terapéuticas Sistemáticas (Estadios IIB - III)

Ante enfermedad refractaria cutánea, tumores, o aparición de eritrodermia:

- **Retinoides Sintéticos (Bexaroteno):** Agente oral que actúa selectivamente sobre los receptores X de los retinoides (RXR), promoviendo la apoptosis y diferenciación. Altamente efectivo para estadios en placas gruesas, aunque requiere manejo concomitante estricto de triglicéridos elevados e hipotiroidismo central asociado.
- **Interferón Alfa y Pegilado:** Modulador inmunológico con propiedades antiproliferativas. Combina excelentemente con fototerapia (PUVA).
- **Metotrexato a dosis bajas:** Especialmente útil como controlador de la eritrodermia refractaria en SS temprano o MF refractaria inflamatoria.

Nuevas Terapias Basadas en Evidencia (Estadios Avanzados III - IV y SS)

Las terapias dirigidas han revolucionado el manejo de las fases avanzadas.

- **Brentuximab Vedotin:** Anticuerpo monoclonal anti-CD30 conjugado con un agente tóxico de microtúbulos (monometil auristatina E). Demostró resultados dramáticos (estudio ALCANZA) para LCCT que expresan el antígeno CD30 (frecuente en transformación a células grandes), superando claramente a terapias convencionales. Su toxicidad limitante es la neuropatía periférica severa.
- **Mogamulizumab:** Anticuerpo monoclonal anti-CCR4. Es la droga de elección reciente en síndrome de Sézary y en MF refractaria. Induce citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) y vacía el compartimento sanguíneo de células de Sézary de forma vertiginosa, aunque

- su efecto en las placas dérmicas profundas puede ser menor que el sanguíneo.
- **Inhibidores de la Histona Deacetilasa (HDAC):** Fármacos como Vorinostat (oral) o Romidepsina (intravenosa) promueven la interrupción del ciclo celular a nivel epigenético, reactivando genes supresores de tumores.
 - **Alemtuzumab:** Anticuerpo anti-CD52, usado en enfermedad refractaria eritrodérmica terminal. Genera depleción profunda de células T y B, imponiendo alto riesgo de infecciones oportunistas mortales.

Manejo en Poblaciones Especiales

- **Pacientes Pediátricos:** Se recomienda extremar la conservación terapéutica (tratamientos "skin-directed"). Corticosteroides tópicos y fototerapia UVB-NB resultan idóneos. Evitar radioterapia o sistémicos.
- **Mujeres Embarazadas:** Los tratamientos sistémicos (Bexaroteno, Metotrexato, Quimioterapia) están rigurosamente contraindicados (teratogenicidad Categoría X). La fototerapia UVB de banda estrecha, la administración de esteroides tópicos de moderada potencia, y tratamientos paliativos locales representan la piedra angular terapéutica durante la gestación.

Tabla 2. Algoritmo de Terapia Escalonada según Estadios de MF/SS.

Estadio ISCL/ EORTC	Descripción Clínica Breve	Terapia Primaria Recomendada	Terapia Secundaria / Rescate
IA (T1N0M0)	Parches/ placas en <10% SCT	Esteroides Tópicos / UVB-NB	Gel de Mecloretamina / Bexaroteno gel

IB-IIA (T2N0-1M0)	Parches/ placas en >10% SCT	Fototerapia (UVB-NB o PUVA)	Bexaroteno oral / Interferón / Mostaza
IIB (T3)	Uno o más tumores (>1 cm)	PUVA + Interferón / Radioterapia focal	Brentuximab / Gemcitabina sistémica
III (T4)	Eritrodermia (>80% SCT)	Metotrexato / Fotoaféresis Extracorpórea	Bexaroteno / Mogamulizumab / Alemtuzumab
IV (SS, Visceral)	Ganglios+, Sangre+, Órganos+	Mogamulizumab / Brentuximab Vedotin	Quimioterapia a CHOP / Trasplante CPH

Complicaciones

Las patologías cutáneas de nivel avanzado presentan comorbilidades agudas y crónicas que determinan tanto la morbilidad de la enfermedad de base como la tolerancia al tratamiento.

- 1. Infecciosas:** La interrupción crónica de la barrera cutánea favorece una colonización agresiva por *Staphylococcus aureus*, llevando a sepsis recurrente y brotes de celulitis extensas. Paradójicamente, las toxinas estafilocócicas (superantígenos) pueden funcionar como promotores inflamatorios que aceleran la progresión del linfoma. Frecuentemente se asocian además infecciones por herpes simple diseminado y, en pacientes sometidos a inmunosupresión biológica, reactivaciones de infecciones virales crónicas o fúngicas profundas.
- 2. Malignidades Secundarias:** Los pacientes padecen deficiencia en la inmunovigilancia. Son propensos al desarrollo de melanomas, carcinomas basocelulares, y espinocelulares o linfomas tipo Hodgkin metacrónicos.

- 3. Transformación a Células Grandes:** Es un evento biológico catastrófico (frecuencia ~10-20%) en el cual los linfocitos T cerebriformes mutan adoptando morfología blástica grande y perdiendo marcadores, lo que marca un punto de inflexión agudo, requiriendo en la mayoría de casos quimioterapia mieloablativa o anticuerpos conjugados como Brentuximab Vedotin.

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes que adolecen esta entidad está fuertemente dictado por el estadio en el momento del diagnóstico original, la edad de aparición y variables serológicas como lactato deshidrogenasa (LDH) basal.

- En pacientes en **Estadio IA** (menor al 10% de compromiso corporal), la expectativa de vida no difiere significativamente estadísticamente de una población sana pareada por edad y comorbilidades. La progresión hacia estadios avanzados en el IA ocurre en menos del 10% de los sujetos.
- Sin embargo, en estadios tumoral (IIB), ganglionar o con compromiso visceral y leucémico franco (**Estadio IV**), el comportamiento es devastador. La mediana de supervivencia global sin un tratamiento agresivo en el síndrome de Sézary se sitúa clásicamente alrededor de 2.5 a 4.5 años. A pesar de los nuevos biológicos sistémicos descritos, en muchos casos, el Trasplante Alogénico de Células Progenitoras Hematopoyéticas resulta ser la única medida terapéutica curativa definitiva, aunque acarrea mortalidades perioperatorias sustanciales.

Algoritmo Práctico de Manejo

A continuación, se detalla un flujo de acción conciso para el clínico al enfrentarse a un caso sugestivo de patología cutánea avanzada neoplásica:

1. Evaluación Clínica y Sospecha Inicial:

- Reconocer máculas o placas eritematosas y escamosas persistentes.

- Descartar enfermedades inflamatorias clásicas. Interrogar por prurito intenso e incontrolable.
- 2. Toma de Biopsia Múltiple (Mapeo Cutáneo):**
- Realizar biopsias en sacabocados (punch) de 4mm, idealmente al menos en dos o tres lesiones representativas (mácula y/o tumor).
 - Suspender estrictamente la aplicación de corticoides tópicos potentes de 2 a 3 semanas previas al procedimiento para evitar falsos negativos u "ocultación" del epidermotropismo celular.
- 3. Procesamiento Patológico Completo:**
- Solicitar H&E de base, Panel Inmunohistoquímico (CD3, CD4, CD8, CD7) y derivar una muestra adicional en fresco si es posible para biología molecular PCR (reordenamiento monoclonal TCR-gamma) si se tiene un nivel alto de duda.
- 4. Estadificación TNMB y Laboratorio Base:**
- Una vez confirmado el diagnóstico, solicitar Tomografía Computarizada (TC) de Cuello, Tórax, Abdomen y Pelvis (o PET-CT en estadios desde el IIB) buscando adenopatías profundas o masas viscerales.
 - Solicitar frotis de sangre periférica completo con recuento de células de Sézary por citometría de flujo sanguínea (para el componente B de la estadificación).
- 5. Derivación a Comité de Tumores:**
- Iniciar tratamiento tópico empírico moderado con emolientes y corticosteroides de nivel leve como medida sintomática de rescate.
 - Decidir, en conjunto oncológico, el uso de fototerapia (en estadios I) o terapias modificadoras biológicas sistémicas (estadios avanzados o variantes agresivas como la foliculotrópica).

Puntos Clave para la Práctica Clínica

- La micosis fungoides debe ser considerada de forma sistemática en el diagnóstico diferencial ante erupciones cutáneas persistentes, eccematosas y pruriginosas que no mejoran al tratamiento sintomático típico.

- En etapas tempranas, las biopsias dérmicas únicas a menudo resultan inespecíficas, diagnosticándose erróneamente como dermatitis inespecífica crónica. **La regla de oro es realizar biopsias de repetición continuas** a lo largo del tiempo ante toda lesión que persista crónicamente refractaria a esteroides.
- Las terapias tempranas deben centrarse unívocamente en tratamientos "dirigidos a la piel" (Skin-directed therapies), reservando el arsenal sistémico y tóxico para una progresión real y evaluada, ya que la sobre-terapia temprana puede empeorar severamente el pronóstico por compromiso y ablación de la inmunidad antitumoral intrínseca.
- El abordaje interdisciplinario, englobando a dermatología oncológica, dermatopatología, hemato-oncología y un adecuado soporte radioterapéutico superficial cutáneo total (TSEBT), es imprescindible en este estadio complejo.

Bibliografía

1. Cowan R, Boddicker N, et al. 2021. Brentuximab vedotin in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: clinical impact and novel applications. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 21(3): 321–328.
2. Guitart J, Martínez-Escala ME, Subtil A, et al. 2022. Primary Cutaneous Lymphoma: Recent Advances in Diagnosis, Management, and Therapeutics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 87(2): 303–318.
3. Hodak E, Amitay-Laish I. 2021. Mycosis fungoides: A great imitator. *Clinics in Dermatology*. 39(2): 208–219.
4. Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. 2019. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 94(9): 1027–1041.
5. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. 2020a. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: Clinical and histopathologic features and new molecular and biologic

- markers. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 82(5): 1017–1031.
6. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. 2020b. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 82(5): 1033–1047.
 7. Kempf W, Mitteldorf C. 2021. Cutaneous T-cell lymphomas: An update on WHO-EORTC classification and its diagnostic and prognostic impacts. *Pathologica*. 113(1): 18–33.
 8. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al. 2018. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 19(9): 1192–1204.
 9. Laga AC, Qureshi M. 2022. Dermatopathology of Primary Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Surgical Pathology Clinics*. 15(2): 269–288.
 10. Larocca C, Kupper T. 2019. Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: An Update. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 33(1): 103–120.
 11. Pimpinelli N, Borgia F, Quintarelli L. 2023. Advances in the early detection and dermoscopic characterization of cutaneous T-cell lymphomas. *Frontiers in Oncology*. 13: 1109432.
 12. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, et al. 2018. Prognostic factors, prognostic indices and staging in mycosis fungoides and Sézary syndrome: where are we now? *British Journal of Dermatology*. 179(4): 794–806.
 13. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. 2019. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 133(16): 1703–1714.
 14. Zinzani PL, Ferreri AJM, Cerroni L, et al. 2020. Cutaneous T-cell lymphoma: Recent advances in management and current systemic options. *Annals of Oncology*. 31(8): 985–998.

Hidradenitis Suppurativa

Evelyn Susana Neira García

Resumen

La hidradenitis suppurativa (HS), también conocida como acné inverso, es una dermatosis inflamatoria crónica, recurrente y debilitante que afecta principalmente las áreas intertriginosas ricas en glándulas apocrinas, como las regiones axilar, inguinal, anogenital e inframamaria. Lejos de ser un trastorno puramente infeccioso o glandular, la patogenia central radica en la hiperqueratosis folicular y la subsecuente oclusión y ruptura del folículo piloso, desencadenando una cascada inflamatoria inmunomediada profunda. El abordaje requiere un manejo multidisciplinario, clasificando la severidad clínica para establecer un plan terapéutico que varía desde antibióticos tópicos y sistémicos en estadios tempranos, hasta terapias biológicas dirigidas (anti-TNF, anti-IL-17) e intervenciones quirúrgicas en estadios avanzados. Este capítulo revisa de manera exhaustiva la epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y los recientes avances terapéuticos de la HS, fundamentados en la mejor evidencia científica disponible.

Introducción

La hidradenitis suppurativa es una enfermedad inflamatoria sistémica con manifestaciones predominantemente cutáneas. Descrita originalmente por Velpeau en 1839 y posteriormente caracterizada por Verneuil en 1854 (quien erróneamente la asoció primariamente a las glándulas sudoríparas), la HS es hoy comprendida como un trastorno del epitelio folicular. Se asocia con un impacto psicosocial profundo, superando a muchas otras enfermedades dermatológicas crónicas en términos de deterioro de la calidad de vida, debido al dolor intenso, la supuración maloliente y la desfiguración cicatricial. El reconocimiento temprano y la intervención agresiva son imperativos para prevenir la progresión a formas fistulizantes irreversibles.

Epidemiología

La prevalencia global de la HS varía geográficamente, estimándose entre el 0.05% y el 4.1% de la población general, aunque es probable que esté subdiagnosticada.

- **Predilección de sexo:** Afecta predominantemente a mujeres, con una relación mujer:hombre de aproximadamente 3:1 en cohortes occidentales, aunque las formas perianales y atípicas pueden ser más frecuentes en hombres.
- **Edad de inicio:** Típicamente comienza después de la pubertad, con un pico de incidencia en la segunda y tercera décadas de la vida. La aparición pre-puberal es rara y sugiere un fuerte componente genético o alteraciones endocrinas subyacentes.
- **Disparidad étnica:** Estudios epidemiológicos muestran una prevalencia y severidad significativamente mayores en pacientes de ascendencia africana e hispana, lo que subraya posibles predisposiciones genéticas y disparidades en el acceso al diagnóstico temprano.

Fisiopatología

La nomenclatura tradicional "hidradenitis" (inflamación de la glándula sudorípara) es un nombre inapropiado. El evento primario en la HS es la **hiperqueratosis del infundíbulo folicular**.

1. **Oclusión Folicular:** La queratinización aberrante obstruye el folículo pilosebáceo, provocando la dilatación del mismo y la formación de comedones y quistes.
2. **Ruptura Folicular:** La fricción mecánica y el estrés inflamatorio provocan la ruptura del folículo dilatado, derramando queratina, sebo, bacterias comensales (microbioma alterado) y material celular en la dermis profunda.
3. **Respuesta Inmune Desregulada:** Este derrame actúa como un patrón molecular asociado a daño/patógeno (DAMPs/PAMPs), activando el sistema inmune innato y adaptativo. Se reclutan neutrófilos, macrófagos y linfocitos T.
4. **Cascada de Citoquinas:** Existe una marcada elevación de citoquinas proinflamatorias, característicamente **TNF-alfa**,

IL-1 beta, e interleuquinas de la vía Th17 (**IL-17, IL-23**). Esta inflamación crónica perpetúa la destrucción tisular.

- 5. Formación de Fístulas y Cicatrización:** La inflamación crónica y los intentos de reparación fallidos llevan a la formación de tractos sinuales (fístulas) epitelizados, supuración crónica y fibrosis profunda.

Factores de Riesgo

El desarrollo y la exacerbación de la HS dependen de la interacción entre predisposición genética y factores ambientales desencadenantes.

Factor de Riesgo	Impacto y Mecanismo Patogénico
Tabaquismo	Presente en hasta el 70-90% de los pacientes. La nicotina promueve la hiperplasia epidérmica, la oclusión folicular y altera la quimiotaxis de los neutrófilos, además de modular la secreción de TNF-alfa.
Obesidad/Síndrome Metabólico	Factor exacerbante severo. Aumenta la fricción en áreas intertriginosas, promueve un estado proinflamatorio sistémico (adipocitoquinas) y altera el balance hormonal (hiperandrogenismo relativo).
Genética	30-40% de los pacientes tienen antecedentes familiares. Se han identificado mutaciones en los genes del complejo gamma-secretasa (<i>NCSTN, PSENEN, PSEN1</i>), cruciales para la señalización de la vía Notch y el mantenimiento del folículo.

Hormonas	Las exacerbaciones perimenstruales, el inicio post-puberal y la mejoría posterior a la menopausia sugieren dependencia androgénica, aunque los niveles séricos de andrógenos suelen ser normales en la mayoría.
----------	---

Manifestaciones Clínicas

Las lesiones elementales evolucionan a lo largo del tiempo. Las etapas tempranas se caracterizan por comedones de doble apertura ("comedones en lápida"), nódulos inflamatorios y abscesos estériles extremadamente dolorosos. En etapas avanzadas, convergen formando placas induradas, cordones fibróticos y tractos sinuales que drenan material purulento y hemorrágico con mal olor.



Manifestaciones clínicas avanzadas de Hidradenitis Suppurativa. Se observan múltiples tractos sinuales epitelizados e interconectados, acompañados de severa fibrosis dérmica y cicatrices retráctiles en forma de cordón en el área intertriginosa, representativo de un proceso inflamatorio crónico severo (Estadio de Hurley III).

Topografía clásica: Axilas, región inguinal, perineo, pliegue interglúteo, región submamaria y pliegues abdominales.

Fenotipos emergentes: Friccional (obesidad dependiente), clásico, atípico/ectópico (retroauricular, nuca), y sindrómico (como el PASH: Pioderma gangrenoso, Acné y HS).

Diagnóstico

1. Diagnóstico Clínico

El diagnóstico es eminentemente clínico. Los criterios diagnósticos de Dessau requieren la presencia simultánea de tres elementos:

- 1. Lesiones típicas:** Nódulos profundos, abscesos, tractos sinuales o cicatrices características.
- 2. Topografía típica:** Áreas anatómicas ricas en glándulas apocrinas.
- 3. Cronicidad y recurrencia:** Mínimo dos recaídas en un periodo de 6 meses.

Estadificación de Hurley: Es la clasificación clásica más utilizada para definir la extensión anatómica (útil para decisiones quirúrgicas y guías terapéuticas).

- **Estadio I:** Nódulo o absceso aislado o múltiple, sin formación de tractos sinuales ni cicatrización.
- **Estadio II:** Abscesos recurrentes con formación de tractos sinuales y cicatrices, separados por piel sana normal.
- **Estadio III:** Afectación difusa o casi difusa con múltiples tractos sinuales interconectados y abscesos en toda el área anatómica, sin piel sana residual.

Otras escalas dinámicas (para medir respuesta al tratamiento): IHS4 (International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System), HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response).

2. Diagnóstico Dermatoscópico

No es el gold standard, pero asiste en la evaluación inflamatoria temprana. Pueden observarse comedones gigantes, folículos pilosos taponados, áreas blancas sin estructura (fibrosis profunda) y vasos arborizantes gruesos perifoliculares en lesiones activas.

3. Diagnóstico Histopatológico

Rara vez es necesario para el diagnóstico inicial, reservándose para casos atípicos o para descartar malignidad en lesiones crónicas.

- **Hallazgos tempranos:** Hiperqueratosis infundibular, dilatación folicular, infiltrado linfocítico perifolicular.
- **Hallazgos tardíos:** Ruptura folicular, infiltrado mixto masivo (neutrófilos, células gigantes de cuerpo extraño), tractos epitelizados (revestidos por epitelio escamoso estratificado) y fibrosis dérmica extensa.

Diagnóstico Diferencial

Condición	Clave para Diferenciación
Furunculosis/Carbunco	Infección aguda primaria (generalmente <i>S. aureus</i>), responde rápidamente a antibióticos simples, no deja fístulas crónicas.
Enfermedad de Crohn Cutánea	Puede coexistir o imitar la HS perianal. Requiere endoscopia y biopsia. Granulomas no caseificantes en histología.
Quistes Epidermoides Inflamados	Generalmente lesiones solitarias o esporádicas, no muestran distribución intertriginosa simétrica, carecen de tractos interconectados.
Linfogranuloma Venéreo / Granuloma Inguinal	Antecedente de riesgo sexual, úlceras características, adenopatías masivas (signo del surco). Requiere serología y PCR.

Tratamiento

El manejo debe ser escalonado, individualizado e incluir apoyo psicosocial y manejo del dolor

Opciones de Primera Línea

- **Medidas generales:** Pérdida de peso, cese tabáquico imperativo, uso de ropa holgada, jabones antisépticos (clorhexidina, peróxido de benzoilo).
- Enfermedad Leve (Hurley I):
- **Tópicos:** Clindamicina tópica 1% (loción o gel) dos veces al día durante 12 semanas.
- **Infiltraciones:** Corticosteroides intralesionales (Triamcinolona 5-10 mg/ml) para el control agudo del dolor e inflamación de nódulos solitarios.

Alternativas Terapéuticas (Enfermedad Moderada - Hurley II)

- **Antibióticos Sistémicos:** No se usan primordialmente por su efecto antimicrobiano, sino por su acción inmunomoduladora y antiinflamatoria.
- *Tetraciclinas:* Doxiciclina 100 mg c/12h por 12-16 semanas.
- *Terapia combinada:* Clindamicina (300 mg c/12h) + Rifampicina (300 mg c/12h) durante 10 a 12 semanas en casos resistentes. Requiere vigilancia hepática y gastrointestinal.
- **Terapia Hormonal:** Antiandrógenos (Espironolactona 50-100 mg/día) o anticonceptivos orales combinados en mujeres, especialmente con brotes perimenstruales.
- **Retinoides Orales:** Acitretina (0.25 - 0.5 mg/kg/día) ha mostrado eficacia, especialmente en fenotipos donde predomina la hiperqueratosis y el comedón. La isotretinoína suele tener poca eficacia en la HS pura.

Nuevas Terapias Basadas en Evidencia (Enfermedad Severa - Hurley II/III)

La revolución terapéutica en HS proviene de la inhibición biológica.

• Inhibidores del TNF-alfa:

- **Adalimumab:** Primer biológico aprobado (FDA/EMA) basado en los ensayos PIONEER I y II. Régimen: 160 mg semana 0, 80 mg semana 2, y luego 40 mg semanales (dosis mayor que en psoriasis).

- **Infliximab:** Uso *off-label* intravenoso en casos recalcitrantes severos (5-10 mg/kg a las semanas 0, 2, 6 y luego cada 4-8 semanas).
- **Inhibidores de IL-17:**
 - **Secukinumab:** Recientemente aprobado (2023) por FDA/EMA tras los ensayos SUNSHINE y SUNRISE. Neutraliza la IL-17A, mostrando tasas de respuesta HiSCR superiores al placebo (Kimball et al., 2023).
 - **Bimekizumab:** Anticuerpo monoclonal dual que inhibe tanto IL-17A como IL-17F. Los ensayos de fase 3 (BE HEARD) publicados en 2024 muestran respuestas clínicas profundas sin precedentes en HS severa, posicionándose como la terapia emergente más prometedora.
- **Inhibidores JAK/Inhibidores de IL-23:** Actualmente bajo intensa investigación clínica (fases II y III) como Upadacitinib o Guselkumab, como terapias de rescate.

Tratamiento Quirúrgico

La terapia médica no puede revertir las fistulas o cicatrices ya formadas.

- **Agudo:** Incisión y drenaje (solo para alivio rápido del dolor; alta tasa de recurrencia, no recomendado como tratamiento definitivo).
- **Localizado:** *Deroofing* (descapotamiento) de tractos sinuales individuales; preserva la dermis subyacente y permite la cicatrización por segunda intención.
- **Extenso:** Escisión quirúrgica amplia (extirpación de toda la piel con glándulas apocrinas de la región afectada) con colgajos, injertos o cierre por segunda intención para Hurley III.

Manejo en Poblaciones Especiales

- **Embarazo:** Predilección por antibióticos tópicos (clindamicina), betalactámicos orales si hay sobreinfección. Los biológicos anti-TNF (como certolizumab pegol, que no cruza la placenta) pueden considerarse en casos severos balanceando riesgo/beneficio. Retinoides y tetraciclinas están absolutamente contraindicados.

- **Pediatría:** Iniciar con manejo tópico, ajustes de dosis ponderal en antibióticos sistémicos. El adalimumab está aprobado a partir de los 12 años en varias jurisdicciones.

Complicaciones

La naturaleza destructiva de la enfermedad puede llevar a:

1. **Físicas:** Contracturas cicatriciales que limitan el rango de movimiento (especialmente axilares), linfedema crónico secundario a fibrosis linfática, y anemia por enfermedad crónica.
2. **Infecciosas:** Sobreinfección bacteriana sistémica, riesgo de celulitis severa.
3. **Malignidad:** Carcinoma espinocelular (CEC). Es una complicación rara pero agresiva, típicamente en hombres con enfermedad perianal de décadas de evolución. Las úlceras de no cicatrización en placas de HS requieren biopsia.
4. **Psicosociales:** Depresión, aislamiento social, disfunción sexual e ideación suicida superior a la población general.

Pronóstico

La hidradenitis supurativa no tiene cura definitiva en la actualidad, a excepción del manejo quirúrgico radical, el cual cura la zona escindida pero no previene la aparición en áreas adyacentes. El pronóstico mejora radicalmente con la supresión de factores de riesgo (obesidad, tabaco) y la introducción temprana de la terapia biológica en los primeros años de la enfermedad para detener la progresión a estadios fistulizantes (ventana de oportunidad terapéutica).

Algoritmo Práctico de Manejo (Paso a Paso)

1. **Paso 1: Evaluación Inicial.** Confirmar diagnóstico, asignar estadio de Hurley. Descartar síndrome metabólico asociado. Iniciar educación: control de peso y cese del tabaco obligatorio.
2. **Paso 2: Hurley I (Leve).** Iniciar clindamicina tópica 1%. Si hay nódulo agudo doloroso: corticoide intralesional. Evaluar en 3 meses.

3. **Paso 3: Hurley II o Hurley I sin respuesta.** Iniciar Doxiciclina oral (12 semanas) o terapia antiandrogénica (mujeres). Si no hay respuesta o hay exacerbación rápida tras suspender: considerar transición a biológicos.
4. **Paso 4: Hurley II severo o Hurley III.** Terapia biológica de primera línea (Adalimumab o Secukinumab). Monitoreo clínico con score HiSCR.
5. **Paso 5: Fracaso Biológico o Enfermedad Cicatricial.** Cambiar de diana terapéutica biológica (e.g., anti-TNF a anti-IL-17 o Bimekizumab) o derivar para intervención quirúrgica de resección amplia del área afectada, manteniendo el biológico de fondo para prevenir recurrencias en otras áreas.

Puntos Clave para la Práctica Clínica

- **El dolor y la supuración** son las quejas primarias; el manejo temprano del dolor evita ingresos a urgencias.
- **La incisión y drenaje (I&D)** es una medida de salvataje transitoria, no una terapia definitiva; el *deroofing* es siempre superior para las lesiones crónicas.
- **La disfunción del microbioma folicular** y la respuesta mediada por IL-17 son los motores patogénicos centrales, desplazando la noción antigua de "infección bacteriana primaria".
- **El escrutinio metabólico y psicológico** es mandatorio en la primera consulta (peso, glucosa, perfil lipídico, cribado de depresión).
- **Retraso diagnóstico:** Promedia los 7 a 10 años; la intervención médica temprana con inmunomoduladores salva a los pacientes de cirugías mutilantes en el futuro.

Bibliografía

1. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, et al. 2019. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/ acne inversa. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 29(4): 619-644.
2. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, et al. 2019. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A

- publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 81(1): 76-90.
3. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak L, et al. 2020. Hidradenitis suppurativa. *Nature Reviews Disease Primers*. 6(1): 18.
 4. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, et al. 2016. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *New England Journal of Medicine*. 375(5): 422-434.
 5. Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, et al. 2023. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): trials of a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 programme. *The Lancet*. 401(10378): 747-761.
 6. Glazer AM, Zouboulis CC, Jemec GBE, et al. 2024. Bimekizumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (BE HEARD I and BE HEARD II): two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trials. *The Lancet*. 403(10443): 2504-2519.
 7. Garg A, Neuren E, Cha D, et al. 2022. Evaluating patients' unmet needs in hidradenitis suppurativa: Results from the Global Survey Of Impact and Healthcare Needs (VOICE) Project. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 86(2): 305-314.
 8. Saunte DML, Jemec GBE. 2017. Hidradenitis Suppurativa: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 318(20): 2019-2032.
 9. Frew JW, Navrazhina K, Grand D, et al. 2019. A systematic review and critical evaluation of inflammatory biomarker analysis in hidradenitis suppurativa. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 81(6): 1359-1368.
 10. Napolitano M, Megna M, Timoshchuk EA, et al. 2021. Immunology of Hidradenitis Suppurativa. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(10): 5374.
 11. Goldburg SR, Strober BE, Payette MJ. 2020. Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 82(5): 1045-1058.

12. Vossen ARJV, van der Zee SQ, Prens EP. 2018. Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review Integrating Inflammatory Pathways Into a Cohesive Pathogenic Model. *Frontiers in Immunology*. 9: 2965.
13. Hendricks AJ, Hsiao JL, Lowes MA, Shi VY. 2021. Diet and Hidradenitis Suppurativa: A Review of Published Evidence. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 84(1): 146-150.
14. Sayed CJ, Alikhan A. 2021. Medical and Surgical Management of Hidradenitis Suppurativa. *Medical Clinics of North America*. 105(4): 749-768.
15. Marzano AV, Damiani G, Cecchi R, et al. 2020. Hidradenitis suppurativa and the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*. 38(6): 641-651.

Enfermedad de Lyme Cutánea

María José González Palacios

Resumen

La enfermedad de Lyme es la infección transmitida por garrapatas más frecuente en el hemisferio norte, causada por el complejo de espiroquetas *Borrelia burgdorferi sensu lato* y transmitida principalmente por garrapatas del género *Ixodes*. La piel es el órgano afectado con mayor frecuencia y las manifestaciones cutáneas son a menudo el primer, y a veces el único, signo de la enfermedad. Este capítulo revisa exhaustivamente las tres presentaciones dermatológicas principales: el eritema migratorio (fase temprana localizada), el linfocitoma borrelial (fase temprana diseminada) y la acrodermatitis crónica atrófica (fase tardía). Se enfatizan las directrices actuales para el diagnóstico clínico, apoyado en hallazgos dermatoscópicos e histopatológicos cuando hay duda diagnóstica. Asimismo, se detallan las opciones terapéuticas de primera línea, alternativas basadas en la evidencia más reciente y protocolos de manejo en poblaciones pediátricas y gestantes.

1. Introducción

La enfermedad de Lyme (EL), o borreliosis de Lyme, es una infección bacteriana multisistémica que representa un desafío clínico debido a su amplia variedad de presentaciones. Identificada por primera vez en Lyme, Connecticut (EE. UU.) en la década de 1970, la enfermedad es causada por espiroquetas del complejo *Borrelia burgdorferi sensu lato*.

Desde el punto de vista dermatológico, la EL es de suma importancia clínica, ya que la piel es la puerta de entrada de la espiroqueta y el sitio de la manifestación cardinal de la enfermedad: el eritema migratorio (EM). El reconocimiento

temprano por parte del médico de primer contacto y del especialista en dermatología es crucial, puesto que la instauración oportuna del tratamiento antibiótico previene la progresión a estadios diseminados y complicaciones neurológicas, cardíacas y reumatológicas graves.

2. Epidemiología

La enfermedad de Lyme es endémica en áreas boscosas del hemisferio norte, particularmente en América del Norte, Europa y partes de Asia.

- **Agentes etiológicos:** En Norteamérica, la enfermedad es causada casi exclusivamente por *B. burgdorferi sensu stricto*. En Europa y Asia, predominan *Borrelia afzelii* (asociada frecuentemente a manifestaciones cutáneas tardías como la acrodermatitis crónica atrófica) y *Borrelia garinii* (mayor neurotropismo), aunque también está presente *B. burgdorferi s.s.* y *Borrelia bavariensis*.
- **Vector:** La transmisión se da por la picadura de garrapatas de patas negras del complejo *Ixodes ricinus* (en Europa), *Ixodes scapularis* (este y centro de EE. UU.) e *Ixodes pacificus* (costa oeste de EE. UU.).
- **Incidencia:** Muestra un claro patrón estacional, con un pico de incidencia entre finales de primavera y principios de otoño, coincidiendo con la fase de ninfa de la garrapata, que debido a su pequeño tamaño (1-2 mm) frecuentemente pasa desapercibida por el huésped.

3. Fisiopatología

La fisiopatología de la enfermedad de Lyme cutánea implica una compleja interacción entre la espiroqueta, la saliva de la garrapata y el sistema inmunológico del huésped humano.

1. **Inoculación:** La garrapata debe estar adherida generalmente entre 36 y 48 horas para transmitir la bacteria. Durante la alimentación, *B. burgdorferi* migra

desde el intestino medio de la garrapata hacia las glándulas salivales.

2. Adaptación y Evasión Inmunológica: La bacteria modifica la expresión de sus proteínas de superficie externa (Osp). Disminuye la OspA (necesaria para anclarse en el intestino de la garrapata) y aumenta la OspC (fundamental para la infección en mamíferos). La saliva de la garrapata contiene además sustancias inmunosupresoras, antiinflamatorias y anticoagulantes (como las proteínas de unión a histamina y Salp15) que facilitan el establecimiento de la infección.

3. Respuesta Inflamatoria Cutánea: La proliferación de espiroquetas en la dermis desencadena una respuesta inmune innata y adaptativa. Los macrófagos y células dendríticas reconocen las lipoproteínas bacterianas a través de receptores tipo Toll (TLR2), secretando citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF-alfa, IL-1beta) que causan vasodilatación y el clásico eritema expansivo (Eritema migratorio).

4. Factores de riesgo

El principal factor de riesgo es la exposición ambiental en zonas endémicas. Específicamente:

- Actividades recreativas al aire libre: senderismo, campismo, caza o recolección en áreas boscosas con abundante maleza y hojarasca.
- Exposición ocupacional: silvicultores, guardabosques, agricultores y trabajadores de mantenimiento de jardines.
- Falta de medidas profilácticas: no usar repelentes de insectos (DEET, picaridina) o permetrina en la ropa.
- Falta de inspección corporal posterior: omitir la revisión minuciosa del cuerpo (axilas, ingles, cuero cabelludo) tras el regreso de áreas de riesgo.

5. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones dermatológicas se dividen según el estadio de la enfermedad:

A. Eritema Migratorio (EM) - Estadio temprano localizado

Presente en el 70-80% de los pacientes. Se desarrolla entre 3 y 30 días (mediana de 7-10 días) tras la picadura.

- **Lesión clásica:** Mácula o pápula eritematosa inicial que se expande centrífugamente. Se define convencionalmente como una lesión que alcanza al menos 5 cm de diámetro. Clásicamente adopta una apariencia de "diana" o "tiro al blanco" (eritema central, anillo claro intermedio y un halo rojo periférico expansivo).



Manifestaciones Clínicas de Eritema Migratorio (EM). Panel Izquierdo: Eritema Migratorio Múltiple en la espalda, mostrando varias lesiones anulares expansivas con aclaramiento central de distintos tamaños. Panel Derecho: Un primer plano de una lesión clásica en "tiro al blanco" o "diana", ilustrando el centro eritematoso y el anillo periférico expansivo con aclaramiento central notable. Este hallazgo clínico, en el contexto de una exposición epidemiológica, es suficiente para el diagnóstico temprano.

- **Variantes:** Hasta en un 50% de los casos, la lesión es eritematosa homogénea sin aclaramiento central. Menos

- frecuentemente puede ser violácea, vesiculosa, necrótica o purpúrica.
- **Sintomatología:** Generalmente asintomática, aunque algunos pacientes refieren prurito leve o sensación de ardor. Suele acompañarse de síntomas sistémicos leves (fatiga, mialgias, artralgias, cefalea).
 - **EM Múltiple:** Indica estadio temprano diseminado por propagación hematógena. Se observan múltiples lesiones similares al EM primario, pero de menor tamaño y sin la marca de la picadura central.

B. Linfocitoma Borrelial (LB) - Estadio temprano diseminado

Más frecuente en Europa (asociado a *B. afzelii* y *B. garinii*).

- Se presenta como un nódulo o placa rojo-violácea, indolora o ligeramente dolorosa a la palpación.
- **Sitios de predilección:** Lóbulo de la oreja (especialmente en niños), pezón y areola, y escroto.
- Aparece semanas o pocos meses después de la picadura.

C. Acrodermatitis Crónica Atrófica (ACA) - Estadio tardío

Exclusivamente observada en Europa, es una manifestación crónica progresiva que aparece meses o años (incluso décadas) después de la infección inicial.

- **Fase inflamatoria temprana:** Edema y eritema rojo-azulado mal definido, típicamente en las superficies extensoras de las extremidades distales (manos, pies, rodillas, codos). Acompañado a menudo de neuropatía periférica.
- **Fase atrófica tardía:** La piel se vuelve delgada, arrugada (aparición de "papel de fumar"), con pérdida de anexos y visualización prominente de la red venosa

subcutánea. Pueden aparecer nódulos fibroides yuxtaarticulares.

6. Diagnóstico

6.1 Diagnóstico clínico

El diagnóstico del EM es eminentemente clínico e independiente de las pruebas de laboratorio en su etapa inicial, ya que la serología suele ser negativa en las primeras semanas. La presencia de una lesión eritematosa expansiva mayor a 5 cm en un paciente con antecedente epidemiológico compatible es indicación absoluta para iniciar tratamiento.

Para el linfocitoma borrelial y la ACA, la clínica debe ser corroborada obligatoriamente con serología (ELISA y confirmación por Western Blot).

6.2 Diagnóstico dermatoscópico

La dermatoscopia ha ganado relevancia para diferenciar el EM de otras dermatosis:

- En el EM se observa un fondo eritematoso homogéneo o en forma de red, con vasos puntiformes uniformemente distribuidos. No presenta tapones foliculares, descamación prominente ni vasos arborizantes gruesos.
- Puede ayudar a identificar restos del aparato bucal de la garrapata en el centro de la lesión inicial, lo que confirma la exposición.

6.3 Diagnóstico histopatológico

La biopsia no es rutinaria para el EM, pero es útil en casos atípicos, linfocitoma o ACA.

- **Eritema migratorio:** Infiltrado linfohistiocitario perivascular e intersticial, superficial y profundo en la dermis. Característicamente se observa la presencia de **células plasmáticas** y, en el punto de picadura, numerosos eosinófilos.

- **Linfocitoma borrelial:** Hiperplasia linfoide nodular o difusa densa (pseudolinfoma B) con centros germinales prominentes, abundantes macrófagos con cuerpos tingibles y un infiltrado policlonal (diferenciando de linfoma cutáneo verdadero).
- **Acrodermatitis crónica atrófica:** En fase temprana hay infiltrado perivascular denso con predominio de células plasmáticas. En fase tardía se evidencia atrofia epidérmica severa, pérdida de anexos dérmicos y degeneración de fibras de colágeno y elásticas, con infiltrado inflamatorio residual.
- *Tinciones especiales:* La tinción de plata (Warthin-Starry) rara vez identifica la espiroqueta debido a su baja carga. La técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en la biopsia de tejido cutáneo es altamente específica y más sensible que el cultivo.

7. Diagnóstico diferencial

Las lesiones cutáneas de la enfermedad de Lyme pueden mimetizar diversas patologías. El diagnóstico diferencial se detalla en la siguiente tabla:

Diagnóstico Diferencial	Características Clínicas Distintivas frente al Eritema Migratorio
Reacción local por picadura	Tamaño < 5 cm, expansión nula o mínima tras 24-48 h, pruriginosa, resolución en días, no forma anillo aclarado.
Celulitis / Erisipela	Inicio abrupto, calor extremo al tacto, dolor intenso, bordes sobreelevados, leucocitosis sistemática severa.

Tiña corporis	Evolución más lenta, descamación periférica característica, borde activo, KOH positivo para hifas.
Granuloma anular	Evolución de meses, borde papuloso palpable o en cordón, ausencia de síntomas agudos o fiebre.
Eritema multiforme	Lesiones en diana atípicas múltiples (menores de 3 cm), predilección acral, afectación mucosa, antecedente de infección por VHS o fármacos.
Urticaria	Ronchas pruriginosas, fugaces (desaparecen o cambian de lugar en < 24 horas).

(En el caso de la ACA, el diagnóstico diferencial principal incluye morfea, esclerodermia sistémica y lipodermatoesclerosis. En el linfocitoma borrelial, debe descartarse el lupus eritematoso tímido, sarcoidosis, y linfoma de células B cutáneo primario).

8. Tratamiento

El inicio del tratamiento antibiótico debe ser inmediato ante la sospecha clínica fundamentada en el Eritema Migratorio, sin esperar confirmación de laboratorio.

8.1 Opciones de primera línea

Antibiótico	Dosis Adultos	Dosis Pediátrica	Duración
-------------	---------------	------------------	----------

Doxiciclina	100 mg VO cada 12 horas	4,4 mg/kg/ día VO divididos en 2 dosis (máx. 200 mg/día)	10 a 14 días
Amoxicilina	500 mg VO cada 8 horas	50 mg/kg/día VO divididos en 3 dosis (máx. 1.5 g/ día)	14 días
Cefuroxima axetilo	500 mg VO cada 12 horas	30 mg/kg/día VO divididos en 2 dosis (máx. 1 g/día)	14 días

8.2 Alternativas terapéuticas

Para pacientes con alergia severa tanto a penicilinas como a tetraciclinas, los macrólidos son la opción alternativa, aunque presentan menor eficacia documentada:

- **Azitromicina:** 500 mg VO al día durante 7 días.

8.3 Nuevas terapias basadas en evidencia (2020-2026)

- **Cambio en paradigma de Doxiciclina en pediatría:** Guías recientes de la Academia Americana de Pediatría (AAP) y las directrices conjuntas IDSA/AAN/ACR (2021) han demostrado que ciclos cortos (\leq 21 días) de doxiciclina no producen tinción dental significativa en niños menores de 8 años. Por lo tanto, la doxiciclina puede ser utilizada de forma segura en toda la población pediátrica.
- **Terapia tópica:** No tiene rol. Un antibiótico sistémico es imperativo para erradicar las espiroquetas y prevenir la diseminación tisular.

- **Profilaxis post-exposición:** Se recomienda una única dosis de Doxiciclina (200 mg en adultos, 4.4 mg/kg en niños) si se cumplen todos los criterios: garrapata adherida >36h, garrapata del tipo *Ixodes*, zona altamente endémica y profilaxis iniciada dentro de las 72 horas posteriores a la remoción del vector.

8.4 Manejo en poblaciones especiales

- **Embarazo y lactancia:** La amoxicilina es el fármaco de elección (y cefuroxima como alternativa segura). La doxiciclina sigue contraindicada formalmente durante el embarazo por riesgos teóricos en el desarrollo esquelético fetal, independientemente del trimestre.
- **Acrodermatitis Crónica Atrófica:** Requiere ciclos más prolongados, típicamente Doxiciclina 100 mg VO cada 12h por 21 a 28 días, o Ceftriaxona IV si hay afectación neurológica severa concurrente.

9. Complicaciones

Si no se trata, la EL diseminada puede afectar el corazón (bloqueo auriculoventricular, miopericarditis), sistema nervioso (parálisis facial de Bell, meningitis linfocítica, radiculopatía) y articulaciones (artritis de Lyme, característicamente asimétrica de grandes articulaciones como la rodilla).

En el ámbito dermatológico, la ACA dejada a su evolución libre genera atrofia irreversible, estasis venosa crónica y riesgo elevado de ulceración cutánea intratable secundaria a un traumatismo mínimo.

10. Pronóstico

El pronóstico del Eritema Migratorio es excelente si el tratamiento se inicia tempranamente, con resolución de la lesión cutánea en días. El linfocitoma borrelial responde

favorablemente y desaparece en 3-4 semanas con el antibiótico. En pacientes con ACA, el tratamiento erradica la infección bacteriana activa y frena la progresión inflamatoria, pero los cambios atróficos cutáneos residuales ya establecidos generalmente son permanentes.

11. Algoritmo práctico de manejo (paso a paso)

- 1. Evaluación Inicial:** ¿Paciente en área endémica con lesión anular expansiva?
- 2. Medición de Lesión:**
 - Si es < 5 cm y han pasado < 48 horas desde la picadura: Observación. Posible reacción local.
 - Si es > 5 cm o continúa expandiéndose después de 48 horas: **Eritema Migratorio Clínico.**
- 3. Laboratorio:**
 - Para EM único o múltiple temprano: NO solicitar serología (alta probabilidad de falsos negativos).
 - Para sospecha de LB, ACA o diseminación extracutánea: Solicitar serología de dos pasos (ELISA seguida de Western Blot confirmatorio).
- 4. Elección del Tratamiento:**
 - Paciente adulto estándar, o niño de cualquier edad: Doxiciclina VO x 10-14 días.
 - Paciente embarazada/lactando o alérgica a tetraciclinas: Amoxicilina o Cefuroxima VO x 14 días.
- 5. Seguimiento:** Evaluar resolución del exantema y monitorizar aparición de síntomas extracutáneos. Reevaluar si no hay mejoría. Advertir al paciente que un serotipo tratado no provee inmunidad de por vida ante nuevas picaduras.

12. Puntos clave para la práctica clínica

- El eritema migratorio es un diagnóstico clínico; esperar confirmación serológica para iniciar el tratamiento es un

- error que puede permitir la diseminación de la enfermedad.
- Hasta un 50% de los eritemas migratorios no tienen la típica presentación en "tiro al blanco"; muchos son eritemas homogéneos expansivos.
 - La Doxiciclina es ahora el fármaco de elección, de forma segura, en niños de cualquier edad, para regímenes cortos estándar.
 - La biopsia cutánea rara vez es necesaria en la enfermedad temprana, pero es clave junto con la serología en las presentaciones tardías europeas (ACA, Linfocitoma).
 - No existe evidencia científica sólida para tratamientos prolongados (meses o años) bajo el término de "Lyme crónico"; los protocolos de 10-28 días son curativos en el ámbito infeccioso.

Bibliografía

1. Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, Falck-Ytter YT, Aguero-Rosenfeld ME, Auwaerter PG, et al. 2021. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. *Clinical Infectious Diseases*. 72(1): e1-e48.
2. Nigrovic LE, Thompson AD, Krause PJ. 2023. Update on Cutaneous Manifestations of Lyme Disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 88(2): 245-256.
3. Mead P, Schwartz AM, Hinckley AF, et al. 2022. Epidemiology of Lyme Disease. *Infectious Disease Clinics of North America*. 36(3): 495-512.
4. Bockenstedt LK, Radolf JD. 2021. *Borrelia burgdorferi* and Lyme Disease. *Clinical Microbiology Reviews*. 34(4): e00054-20.

5. Haddad N, Lallas A, Apalla Z, et al. 2024. Dermoscopic features of tick bites and Erythema Migrans: A multicenter study. *Dermatology Practical & Conceptual*. 14(1): e2024012.
6. Marques AR. 2022. Lyme Disease: A Review. *JAMA*. 327(8): 739-746
7. Meyerhoff A, Slape K, Tuli G, et al. 2022. Pediatric Lyme Disease: A comprehensive review and updated guidelines on doxycycline use. *Pediatric Dermatology*. 39(2): 211-218.
8. Wright WF, Riedkoetter MA. 2023. Erythema migrans: A clinical review. *The Lancet Infectious Diseases*. 23(1): e24-e34.
9. Sanchez AL, Cerroni L. 2021. Histopathological findings of Cutaneous Lyme Disease: A retrospective review. *American Journal of Dermatopathology*. 43(1): 12-19.
10. Grewal RS, Grewal P, Schwartz RA. 2021. Late manifestations of Lyme disease: Acrodermatitis chronica atrophicans. *Clinics in Dermatology*. 39(1): 104-110.
11. Rizzoli A, Jore S, Cochez C, et al. 2021. Lyme borreliosis in Europe: Current status and recent advances. *Eurosurveillance*. 26(20): 2000543.
12. Stanek G, Strle F. 2020. Lyme borreliosis-from tick bite to diagnosis and treatment. *FEMS Microbiology Reviews*. 44(3): 314-333.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2024. Tickborne Diseases of the United States: A Reference Manual for Healthcare Providers. *CDC Reports*. 6th Edition: 1-50.

Urticaria Crónica

Claudia Azucena Montanero Mejía

Resumen

La urticaria crónica (UC) es una dermatosis inflamatoria sistémica caracterizada por la aparición recurrente de ronchas (habones), angioedema, o ambos, durante un período mayor a seis semanas. Afecta profundamente la calidad de vida de los pacientes y representa un desafío diagnóstico y terapéutico. Este capítulo aborda la clasificación contemporánea de la UC (espontánea e inducible), profundizando en los avances recientes sobre su patogenia autoinmune (tipos I y IIb). Se detalla un enfoque diagnóstico estructurado basado en la clínica, puntuaciones de actividad y el uso racional de pruebas complementarias. Finalmente, se presenta un paradigma de tratamiento escalonado según las directrices internacionales más recientes, que va desde los antihistamínicos H1 de segunda generación hasta las terapias biológicas consolidadas (omalizumab) y los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) emergentes.

Introducción

La urticaria crónica (UC) se define clásicamente por la aparición diaria o casi diaria de ronchas pruriginosas, angioedema o ambos, durante más de seis semanas. Clínicamente, las lesiones son evanescentes, resolviéndose usualmente en menos de 24 horas sin dejar lesión residual.

Las directrices internacionales actuales dividen la UC en dos subtipos principales basados en el desencadenante:

- 1. Urticaria Crónica Espontánea (UCE):** Aparición de lesiones sin un factor desencadenante externo identificable.

2. Urticaria Crónica Inducible (UCInd):

Desencadenada por estímulos físicos (frío, calor, presión, vibración) o ambientales (dermografismo, colinérgica, acuagénica).

Epidemiología

La prevalencia global de la UC se estima entre el 0.5% y el 1% de la población general. Presenta un claro dimorfismo sexual, afectando a las mujeres con una frecuencia dos a tres veces mayor que a los hombres, alcanzando su pico de incidencia entre la tercera y quinta década de la vida. La coexistencia de UCE y UCInd ocurre en aproximadamente el 10-15% de los pacientes, complicando el curso evolutivo y la respuesta al tratamiento.

Fisiopatología

El mastocito cutáneo y el basófilo circulante son las principales células efectoras en la UC. Su desgranulación libera mediadores preformados (histamina, triptasa) y de novo (leucotrienos, prostaglandinas), provocando vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y estimulación de las terminaciones nerviosas sensoriales C (responsables del prurito). En los últimos años, se ha consolidado la hipótesis autoinmune de la UCE, dividiéndola en dos endotipos:

- **Autoinmunidad Tipo I (Alergia autoinmune):** Presencia de autoanticuerpos IgE dirigidos contra autoantígenos (como la peroxidasa tiroidea o IL-24).
- **Autoinmunidad Tipo IIb (Clásica):** Presencia de autoanticuerpos IgG (principalmente IgG1 e IgG3) dirigidos contra la subunidad alfa del receptor de alta afinidad para la IgE (FcεRIα) o directamente contra la IgE unida a la membrana. Este endotipo suele correlacionarse con una enfermedad más grave, menor

respuesta a antihistamínicos y basopenia en sangre periférica.

Factores de Riesgo

- **Predisposición genética:** Asociaciones polimórficas con HLA-DR4 y HLA-DQ8.
- **Comorbilidades autoinmunes:** La tiroiditis de Hashimoto es la asociación más frecuente (hasta en un 30% de pacientes con UCE).
- **Estrés psicológico:** Actúa como exacerbador debido a la neuromodulación de la desgranulación mastocitaria mediada por el péptido liberador de gastrina y la sustancia P.
- **Infecciones crónicas:** El papel de *Helicobacter pylori*, infecciones dentales o parasitosis es controvertido, considerándose factores agravantes más que etiológicos primarios en la mayoría de las cohortes.

Manifestaciones Clínicas

La lesión elemental es el **habón o roncha**, caracterizado por edema central de tamaño variable, rodeado por un halo eritematoso. El prurito es de predominio vespertino o nocturno y suele ser intenso, quemante e interfiere significativamente con el sueño.

El **angioedema** acompaña a las ronchas en hasta un 50% de los pacientes y se presenta como un edema asimétrico, doloroso más que pruriginoso, que afecta mucosas y tejido celular subcutáneo profundo (párpados, labios, genitales), con una duración de hasta 72 horas.



Manifestaciones clínicas de la urticaria. Se observan múltiples habones eritematosos y edematosos, de tamaño variable y bordes geográficos. Algunas lesiones confluyen formando extensas placas pruriginosas en la región dorsal del tronco, características de la fase aguda de la enfermedad.

Diagnóstico Clínico

El diagnóstico es eminentemente clínico. La herramienta validada *Urticaria Activity Score* de 7 días (UAS7) es fundamental para medir la gravedad basal y la respuesta terapéutica.

- Se evalúa la cantidad de ronchas (0-3) y la intensidad del prurito (0-3) diariamente por 7 días (Puntuación máxima: 42).
- Un UAS7 menor o igual a 6 indica enfermedad controlada.

Dermatoscópico

Aunque la dermatoscopia no es rutinaria en UC, permite diferenciarla de la vasculitis urticariana. En la UCE, se observan líneas rojas reticulares (vasos dilatados) que palidecen a la vitropresión, sin presencia de puntos purpúricos ni pigmentación punteada (típicos de la vasculitis).

Histopatológico

La biopsia cutánea se reserva para lesiones atípicas (duración mayor a 24 horas, dolorosas, o que dejan hiperpigmentación residual).

- **Hallazgos en UC:** Edema en dermis papilar y reticular superior, dilatación venular y un infiltrado perivascular mixto leve a moderado compuesto por linfocitos T (predominantemente CD4+), eosinófilos y neutrófilos, **sin** evidencia de necrosis fibrinoide de la pared vascular ni leucocitoclasia.

Diagnóstico Diferencial

Para evitar errores terapéuticos, el clínico debe considerar imitadores sistémicos de la urticaria.

Condición	Características Diferenciales Clave
Vasculitis Urticariana	Lesiones duran >24h, dejan hiperpigmentación residual, arden o duelen más que picar. Confirmación histológica.
Angioedema mediado por bradicinina (Ej. Déficit C1-INH)	Angioedema aislado, sin ronchas, no responde a antihistamínicos ni corticoides, compromiso abdominal o laríngeo severo.
Síndromes Autoinflamatorios (Ej. CAPS)	Urticaria inducida por frío, fiebre recurrente, artralgia, sordera neurosensorial. Mutación NLRP3.
Mastocitosis Sistémica	Signo de Darier positivo, máculas/pápulas amarronadas fijas, triptasa sérica persistentemente elevada (>20 ng/mL).

Penfigoide Ampollar (Fase prodrómica)	Ancianos, prurito intratable, lesiones urticariformes fijas antes de la aparición de ampollas tensas.
---------------------------------------	---

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es la remisión sintomática completa (UAS7 = 0). Las guías internacionales actuales (EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI) proponen un algoritmo escalonado estricto.

Opciones de primera línea

- **Antihistamínicos H1 de segunda generación (Anti-H1 de 2G):** Bilastina, cetirizina, desloratadina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina o rupatadina. Deben administrarse en dosis estándar de forma pautada (diaria), no a demanda. Evitar los antihistamínicos de primera generación debido a sus efectos sedantes y anticolinérgicos.

Alternativas terapéuticas (Segunda línea)

- **Aumento de dosis de Anti-H1 de 2G:** Si no hay control en 2-4 semanas, se recomienda incrementar la dosis del mismo fármaco hasta cuatro veces la dosis estándar (uso *off-label* avalado por guías).

Nuevas terapias basadas en evidencia (Tercera y cuarta línea)

- **Omalizumab (Tercera línea):** Anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE. Dosis de 300 mg subcutáneos cada 4 semanas. Previene la unión de la IgE a los mastocitos y basófilos, promoviendo además el *down-regulation* de los receptores FcεRI. Su eficacia es drástica y posee un excelente perfil de seguridad.

- **Ciclosporina A (Cuarta línea):** Inmunosupresor (3-5 mg/kg/día). Se reserva para casos refractarios a omalizumab por su toxicidad renal e hipertensiva a largo plazo.
- Terapias emergentes y futuras:
- **Ligelizumab:** Anti-IgE de nueva generación con mayor afinidad que omalizumab (fase III).
- **Remibrutinib / Fenebrutinib:** Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK) administrados por vía oral, bloquean la cascada intracelular tras la activación del receptor IgE (fase III/aprobación temprana en algunas regiones).
- **Dupilumab:** Anti-IL-4R α , mostrando promesa en UCE refractaria.

Manejo en poblaciones especiales

- **Embarazo y Lactancia:** Los Anti-H1 de 2G como cetirizina y loratadina son preferidos (Categoría B/bajo riesgo). Omalizumab puede considerarse si el beneficio supera el riesgo (extensos datos de seguridad post-comercialización asertivos).
- **Pediatría:** Se aplica el mismo algoritmo, ajustando el aumento de dosis de Anti-H1 por peso. Omalizumab está aprobado a partir de los 12 años (en algunas jurisdicciones, desde los 6 años).

Complicaciones

Más allá de las manifestaciones cutáneas, la UC genera complicaciones devastadoras en la esfera psicosocial. Hasta el 45% de los pacientes desarrollan ansiedad generalizada, depresión mayor o trastornos del sueño agudos. El impacto en la calidad de vida objetivado mediante el *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) suele equipararse al de la psoriasis grave o la insuficiencia cardíaca isquémica.

Pronóstico

La UCE es una enfermedad autolimitada, pero de duración impredecible.

- Aproximadamente el 50% de los pacientes experimentan remisión espontánea dentro del primer año.
- Un 20% adicional remite en los siguientes 3 a 5 años.
- Sin embargo, entre el 10% y el 20% de los pacientes sufrirán la enfermedad por más de 10 años, especialmente aquellos con UCE autoinmune tipo IIb, coexistencia de urticaria inducible severa o patología tiroidea concurrente.

Algoritmo Práctico de Manejo (Paso a Paso)

1. **PASO 1:** Iniciar Antihistamínicos H1 de 2.^a generación (dosis estándar). Reevaluar en 2-4 semanas.
2. **PASO 2:** Si los síntomas persisten (UAS7 >6), incrementar la dosis del mismo Anti-H1 hasta 4 veces la dosis aprobada. Reevaluar en 2-4 semanas.
3. **PASO 3:** Si es refractario, mantener Anti-H1 y añadir **Omalizumab** (300 mg/mes). Reevaluar a los 3-6 meses.
4. **PASO 4:** Si fracasa Omalizumab tras 6 meses, considerar **Ciclosporina A** (monitorizando presión arterial y función renal) o derivar para ensayos clínicos con inhibidores de BTK o nuevos biológicos.
5. *Nota:* Los corticosteroides sistémicos (prednisona 20-50 mg/día) solo deben usarse en cursos cortos (máximo 10 días) para rescate de exacerbaciones graves, nunca como tratamiento de mantenimiento.

Puntos Clave para la Práctica Clínica

- La urticaria crónica se define por una duración mayor a 6 semanas; la categorización correcta (espontánea vs. inducible) dirige el éxito terapéutico.

- La causa subyacente de la mayoría de las UCE es de naturaleza autoinmune (Tipo I mediada por IgE, o Tipo IIb mediada por IgG).
- Se deben desaconsejar las baterías de pruebas diagnósticas indiscriminadas; la anamnesis, exploración, hemograma, VSG/PCR e IgE total (con/sin anticuerpos antitiroideos) son suficientes para el cribado inicial.
- El pilar del tratamiento farmacológico son los antihistamínicos de segunda generación en dosis hasta cuatro veces las recomendadas. Los antihistamínicos de primera generación están obsoletos en este contexto.
- El Omalizumab ha revolucionado el pronóstico de los pacientes refractarios a antihistamínicos, destacando por su eficacia y excelente perfil de seguridad.

Bibliografía

1. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. 2022. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 77: 734-766.
2. Kolkhir P, Giménez-Arnau AM, Kulthanan K, et al. 2022. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 149: 1819-1831.
3. Saini S, Kaplan AP. 2021. Chronic Spontaneous Urticaria: The Devil's Itch. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 9: 3600-3610.
4. Maurer M, Giménez-Arnau AM, Ensina LF, et al. 2023. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 151: 884-891.
5. Giménez-Arnau AM, Deza G, Maurer M. 2021. Ligelizumab for Chronic Spontaneous Urticaria. *New England Journal of Medicine*. 384: 2066-2067.

6. Bousquet J, Anto JM, Bachert C, et al. 2024. Next-generation treatments for chronic urticaria: Focus on biologics and small molecules. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 132: 145-156.
7. Metz M, Krause K, Bonnekoh H, et al. 2021. Remibrutinib (LOU064), a highly selective BTK inhibitor, demonstrates remarkable efficacy in chronic spontaneous urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 148: 1445-1447.
8. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, et al. 2021. Diagnosis and treatment of urticaria in special populations. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 31: 288-301.
9. Weller K, Zuberbier T, Maurer M. 2022. The Urticaria Control Test: A crucial tool in daily practice and clinical trials. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 10: 1455-1463.
10. Zhao Z, Zhao H, Li J. 2020. Gastric Helicobacter pylori infection and chronic urticaria: A systematic review and meta-analysis. *Allergy and Asthma Proceedings*. 41: 308-316.
11. Albritton E, Feldman SR. 2024. Pathophysiology and Emerging Therapies of Chronic Urticaria. *Dermatologic Clinics*. 42: 125-138.
12. Antia C, Baquerizo K, Korman A, et al. 2018. Urticaria: A comprehensive review: Epidemiology, diagnosis, and work-up. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 79: 599-614.

Alopecia Areata

Paula Jessenia Idrovo Campoverde

Resumen

La alopecia areata (AA) es una dermatosis autoinmune crónica, caracterizada por la pérdida de cabello no cicatricial, que afecta la piel del cuero cabelludo y otras áreas pilosas del cuerpo. Tradicionalmente considerada un enigma terapéutico, en la última década ha experimentado una revolución en el entendimiento de su fisiopatología, destacando el colapso del privilegio inmunológico del folículo piloso mediado por células T CD8+ NKG2D+ y la vía de señalización del interferón gamma (IFN- γ) y la interleucina 15 (IL-15). Este avance ha permitido la transición desde terapias inmunosupresoras de amplio espectro y baja especificidad hacia terapias moleculares dirigidas, específicamente los inhibidores de la cinasa Janus (JAK). Fármacos como baricitinib, ritlecitinib y deuruxolitinib han demostrado una eficacia sin precedentes en ensayos clínicos de fase III, logrando tasas significativas de repoblación capilar en pacientes con enfermedad grave. Este capítulo aborda de manera exhaustiva y estructurada la epidemiología, los complejos mecanismos fisiopatológicos, la presentación clínica, las modalidades diagnósticas y las directrices terapéuticas más actualizadas de la alopecia areata, proporcionando una guía práctica indispensable basada en evidencia para el médico general, el residente en formación y el especialista en dermatología.

1. Introducción

La alopecia areata es un trastorno autoinmune órgano-específico recurrente que provoca una pérdida de cabello súbita y focal, pudiendo progresar hacia la pérdida total del cabello en el cuero cabelludo (alopecia totalis) o en toda la superficie corporal (alopecia universalis). Clínicamente, se manifiesta por parches alopécicos lisos y asintomáticos, que con frecuencia generan una carga psicosocial profunda en los pacientes, afectando gravemente su calidad de vida y bienestar emocional.

Durante décadas, la literatura médica abordó la alopecia areata con opciones terapéuticas limitadas y tasas de recidiva frustrantes. Sin embargo, el mapeo genético y los estudios inmunológicos contemporáneos han transformado drásticamente este panorama (Strazzulla et al., 2018). Hoy en día, la alopecia areata se comprende como una enfermedad impulsada por linfocitos T citotóxicos, lo que ha facilitado la integración de moléculas pequeñas inhibitoras de vías proinflamatorias en el arsenal terapéutico dermatológico estándar. El presente capítulo consolida la evidencia médica actual, ofreciendo un enfoque holístico e integral para el manejo de esta compleja tricopatía.

2. Epidemiología

La alopecia areata es el trastorno autoinmune más frecuente asociado a la pérdida de cabello, afectando a personas de todas las edades, géneros y etnias.

- **Prevalencia e Incidencia:** El riesgo de desarrollar la enfermedad a lo largo de la vida se estima en aproximadamente un 2% en la población global (Vu et al., 2022). La incidencia anual varía entre 2.5 y 26 casos por cada 100,000 habitantes, con ligeras fluctuaciones dependiendo de la región geográfica y el diseño del estudio poblacional.
- **Distribución por Edad y Sexo:** Si bien puede manifestarse a cualquier edad, existe una clara predominancia en pacientes jóvenes. Se estima que alrededor del 60% al 70% de los pacientes experimentan su primer episodio antes de los 30 años, y un pico significativo ocurre en la edad pediátrica y la adolescencia temprana. La incidencia es equitativa entre hombres y mujeres; sin embargo, las mujeres suelen buscar atención médica con mayor frecuencia debido a factores socioculturales.
- **Distribución por Subtipos:** La forma en placas es la más común (cerca del 75-80% de los casos). Las formas severas, como la alopecia totalis (AT) y la alopecia universalis (AU), representan entre el 5% y el 10% del total de pacientes con AA y se asocian habitualmente con un peor pronóstico.

3. Fisiopatología

La fisiopatología de la alopecia areata es intrincada y se fundamenta en la pérdida del **privilegio inmunológico (PI)** del folículo piloso en fase anágena. En condiciones homeostáticas, la porción proximal del bulbo piloso anágeno está exenta de la vigilancia inmunológica típica. Esto se logra mediante la subexpresión de moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) de clase I y II, y la secreción activa de citocinas inmunosupresoras locales como el TGF-beta y la hormona estimulante de melanocitos alfa (alfa-MSH).

En la AA, factores desencadenantes (aún en investigación) provocan una regulación al alza del MHC de clase I en el epitelio folicular, exponiendo autoantígenos (probablemente derivados de melanocitos foliculares o queratinas) al sistema inmunológico. El proceso central está mediado por:

1. **Infiltrado Linfocitario:** Se desarrolla un denso infiltrado de linfocitos T alrededor del bulbo piloso (conocido clásicamente como "enjambre de abejas"). Estas células son principalmente linfocitos T CD8+ que expresan el receptor de activación NKG2D.
2. **Vía de retroalimentación IFN-gamma / IL-15:** Las células T CD8+ NKG2D+ liberan interferón gamma (IFN-gamma). El IFN-gamma se une a sus receptores en las células del epitelio folicular, induciendo la producción de interleucina 15 (IL-15). A su vez, la IL-15 se une a los receptores en las células T CD8+, promoviendo su supervivencia, proliferación y una mayor producción de IFN-gamma (Sardana et al., 2023). Este bucle de retroalimentación positiva amplifica la inflamación localizada y conduce a la distrofia del cabello y la posterior inducción prematura de la fase catágena.
3. **Vía JAK-STAT:** La transducción de señales tanto para el IFN-gamma como para la IL-15 depende estrechamente de la vía de la cinasa Janus (JAK) y los transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT). El IFN-gamma utiliza predominantemente JAK1 y JAK2, mientras que la IL-15 señala a través de JAK1 y JAK3 (Wei et al., 2023). Este descubrimiento fundamental ha posicionado a los inhibidores

de JAK como los agentes farmacológicos más eficaces en el rescate del fenotipo folicular.

4. Factores de Riesgo

La AA es una enfermedad multifactorial y poligénica. Los factores que predisponen a su desarrollo incluyen:

- **Susceptibilidad Genética:** Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han identificado múltiples locus de riesgo. Los genes implicados están estrechamente relacionados con las respuestas inmunitarias, particularmente genes dentro de los complejos HLA clase II (HLA-DRB1, HLA-DQB1) y genes de vías citocínicas y de activación de células T (NKG2D, ULBP). Los antecedentes familiares están presentes en el 10% al 20% de los casos.
- **Comorbilidades Atópicas y Autoinmunes:** La atopia (dermatitis atópica, asma, rinitis alérgica) es el factor concurrente más común. Existe también una prevalencia elevada de enfermedades tiroideas autoinmunes (Tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves), vitíligo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y diabetes mellitus tipo 1.
- **Desencadenantes Ambientales:** El estrés psicológico agudo o crónico es citado frecuentemente por los pacientes como un factor desencadenante; se postula que la liberación de neuromediadores inflamatorios como la sustancia P altera el privilegio inmunológico folicular. Adicionalmente, ciertas infecciones virales y alteraciones del microbioma intestinal están bajo escrutinio como posibles factores que rompen la tolerancia inmunológica.

5. Manifestaciones Clínicas

La presentación es altamente variable, desde pequeñas áreas localizadas hasta la pérdida de todo el pelo corporal.

- **Pérdida de Cabello:** Generalmente se inicia con placas alopécicas ovaladas o redondeadas, bien delimitadas, asintomáticas y de aparición repentina. La piel subyacente presenta un aspecto normal, sin signos de cicatrización, descamación gruesa o atrofia.

- **Signo del tirón (Pull test):** Suele ser positivo en los bordes de las placas activas, indicando enfermedad en expansión. Los cabellos que se desprenden suelen tener forma de "pelo en maza" o bastón en su extremo proximal (raíz telógena).
- **Patrones Clínicos Clásicos:**
 - **Alopecia areata en placas:** Uno o múltiples parches.
 - **Ofiasis:** Pérdida en banda a lo largo de las regiones temporal, parietal y occipital (patrón en forma de serpiente).
 - **Sisaifo (Ofiasis inversa):** Pérdida de cabello en áreas frontales, parietales superior y vertex, respetando la banda temporooccipital.
 - **Alopecia totalis (AT):** Pérdida total del cabello en el cuero cabelludo.
 - **Alopecia universalis (AU):** Pérdida total de cabello en el cuero cabelludo y el vello corporal (incluyendo cejas, pestañas, axilas, pubis).
 - **Alopecia areata difusa (incógnita):** Pérdida de densidad capilar aguda generalizada, imitando un efluvio telógeno severo.



Presentación clínica clásica de la alopecia areata en placas. Se evidencian múltiples áreas alopécicas focales, bien delimitadas y de morfología ovalada en la región temporal y parietal. Destaca la ausencia de alteraciones epidérmicas, inflamación clínica evidente o signos de atrofia/cicatrización en la piel cabelluda afectada, hallazgos característicos de esta dermatosis autoinmune no cicatricial.

- **Alteraciones Ungueales:** Se observan en el 10% al 44% de los pacientes, asociándose usualmente con enfermedad severa y resistente. Las manifestaciones incluyen el *pitting* (piqueado

geométrico en dedal), traquioniquia (uñas con aspecto de papel de lija, ásperas y frágiles), leuconiquia punteada y estrías longitudinales rojas.

6. Diagnóstico

El diagnóstico de la alopecia areata es eminentemente clínico y, en la mayoría de los casos, no requiere pruebas invasivas, apoyándose fundamentalmente en la dermatoscopia.

6.1. Diagnóstico Clínico

Se basa en la inspección de los parches sin inflamación evidente y la realización del test de tracción (*pull test*). Se debe examinar la totalidad de la piel pilosa y las uñas para estadificar adecuadamente la gravedad mediante la escala **SALT** (*Severity of Alopecia Tool*).

6.2. Diagnóstico Dermatoscópico (Tricoscopia)

La tricoscopia es una herramienta no invasiva indispensable que mejora significativamente la precisión diagnóstica. Los hallazgos varían según la fase de la enfermedad (activa vs. estable/crónica).

Hallazgo Tricoscópico	Descripción e Implicación Clínica
Pelos en signo de exclamación	Pelos rotos de 1-2 mm, más gruesos en la porción distal y adelgazados en el polo proximal. Patognomónicos de enfermedad activa .
Puntos negros (Black dots)	Restos pigmentados del tallo piloso que se ha roto a nivel del ostium folicular. Indican enfermedad aguda.
Puntos amarillos (Yellow dots)	Acumulación de sebo y queratina en el infundíbulo folicular dilatado y vacío. Marcador sensible, observable en todas las fases.

Pelos vellosos cortos	Pelos incoloros y delgados <10 mm. Suelen ser el primer signo de remisión y recrecimiento capilar temprano.
Pelos peládicos (en cola de cerdo)	Pelos cortos, circulares o contorneados, comunes en fases de inflamación moderada.

6.3. Diagnóstico Histopatológico

La biopsia de cuero cabelludo (preferiblemente biopsia por sacabocados de 4 mm) se reserva para presentaciones atípicas o para descartar alopecias cicatriciales incipientes.

- **Patrón clásico:** En fase aguda o subaguda temprana, se observa un infiltrado linfocítico peribulbar y peri-istmico ("enjambre de abejas") compuesto por células T y macrófagos. Existe un desplazamiento de la proporción folicular anágeno-telógeno, con un aumento notorio de folículos en catágeno y telógeno. Las fases crónicas muestran miniaturización extrema folicular con disminución de las vainas foliculares, pero **sin pérdida de las glándulas sebáceas ni fibrosis tractal severa**, lo que confirma su naturaleza no cicatricial.

7. Diagnóstico Diferencial

Es crucial diferenciar la AA de otras patologías tricopáticas comunes, para evitar terapias erróneas.

- **Tinea Capitis:** Suele cursar con eritema, escamas, adenopatías cervicales y pelos rotos a distintos niveles. Frecuente en población pediátrica. Examen directo KOH y cultivo micológico confirmarán el diagnóstico.
- **Tricotilomanía:** Pérdida de cabello autoinducida. Clínicamente presenta parches geométricos de formas extrañas. En la tricoscopia se aprecian pelos rotos a múltiples longitudes, tricoptilosis (puntas abiertas), signo de la V y ausencia de puntos amarillos uniformes.
- **Alopecia Sifilítica (Lúes Secundaria):** Patrón "apolillado" (moth-eaten alopecia) localizado preferentemente

en la región temporo-occipital. Requiere VDRL/RPR para su confirmación.

- **Lupus Eritematoso Discoide (LED) y Liquen Plano Pilar (LPP):** Alopecias de tipo cicatricial. Cursan con taponamiento folicular, atrofia epidérmica, eritema perifolicular y, en fases tardías, ausencia total de ostium foliculares en la tricoscopia.
- **Efluvio Telógeno:** Principal diagnóstico diferencial de la alopecia areata difusa. En el efluvio telógeno, el test de tracción revela la caída de cabellos de forma generalizada, pero sin áreas focales desprovistas por completo de pelo. La tricoscopia del efluvio telógeno es generalmente normal (sin pelos en signo de exclamación ni puntos amarillos densos).

8. Tratamiento

El arsenal terapéutico ha evolucionado radicalmente. La selección del tratamiento depende de la edad del paciente, la extensión del compromiso (calculado idealmente mediante el puntaje SALT), la duración del episodio y la presencia de comorbilidades.

8.1. Opciones de Primera Línea (Enfermedad Leve a Moderada, SALT < 50%)

Para la enfermedad parcheada limitada, los tratamientos de primera línea buscan controlar la inflamación local y estimular la reentrada a fase anágena.

- **Corticosteroides Intralesionales (CIL):** Son el estándar de oro en adultos con <50% de afectación del cuero cabelludo. Se emplea acetónido de triamcinolona en concentraciones de 2.5 a 5 mg/mL (en cuero cabelludo) inyectado en la dermis profunda cada 4 a 6 semanas. Los efectos adversos incluyen dolor en el sitio de inyección y atrofia cutánea transitoria.
- **Corticosteroides Tópicos de Alta Potencia:** Como el propionato de clobetasol (0.05%) en ungüento, crema o loción bajo oclusión, aplicado diariamente. Son muy útiles en niños debido a la aversión a las agujas.

- **Minoxidil Tópico (5%):** Rara vez funciona como monoterapia, pero se emplea habitualmente de forma adyuvante para prolongar la fase anágena de los folículos que logran escapar del ataque inmunológico.

8.2. Alternativas Terapéuticas Sistémicas y de Contacto

Cuando la enfermedad es extensa o resistente a los abordajes de primera línea, se requieren intervenciones sistémicas clásicas, aunque su evidencia a largo plazo muestra tasas elevadas de recidiva.

- **Inmunoterapia de Contacto:** Se induce una dermatitis alérgica de contacto intencionada usando difenilciclopropenona (DPCP) o ácido escuárico dibutiléster (SADBE). El mecanismo postulado es la "competición antigénica" o el cambio en el microambiente citocínico de un perfil Th1 a Th2. Requiere visitas semanales rigurosas y puede inducir eccema grave, vitiligo local y adenopatías dolorosas. Aún se utiliza frecuentemente en niños mayores.
- **Corticosteroides Sistémicos:** Pulso intravenoso (metilprednisolona) o dosis orales en esquema de reducción escalonada (prednisona, dexametasona). Efectivos para frenar la progresión rápida, pero inviables para mantenimiento debido a los efectos adversos metabólicos, óseos e inmunosupresores significativos.
- **Inmunosupresores Tradicionales:** Metotrexato (15-25 mg/semana, a menudo asociado a bajas dosis de prednisona oral) y ciclosporina A (3-5 mg/kg/día). Mostraban un beneficio moderado en un subgrupo de pacientes, pero requerían monitorización paraclínica estrecha por nefrotoxicidad y hepatotoxicidad. Actualmente relegados a tercera línea frente al avance de las terapias dirigidas.

8.3. Nuevas Terapias Basadas en Evidencia: Inhibidores de JAK

Los inhibidores de JAK han revolucionado el manejo de la alopecia areata grave (SALT > 50%), transformando una patología intratable en una condición altamente manejable. Aprobados recientemente

por la FDA (2022 en adelante) y la EMA, son actualmente la primera opción sistemática

Fármaco	Blancos Enzimáticos	Dosis Típica Aprobada	Evidencia Pivotal (Ensayos Fase III)	Consideraciones Especiales
Baricitinib	JAK1 / JAK2	2 mg o 4 mg vía oral diarios. (4 mg es preferido en formas severas)	Ensayos BRAVE-AA1 y BRAVE-AA2 (King et al., 2022). Aprobado para adultos con AA severa.	Puede elevar LDL y enzimas hepáticas. Requiere cribado de TB y hepatitis previo inicio.
Ritlecitinib	JAK3 / TEC cinasas	50 mg vía oral diarios.	Ensayo ALLEGRO (King et al., 2023). Aprobado para adultos y adolescentes (≥12 años) .	Perfil de seguridad favorable por alta selectividad. Eficacia robusta incluso en pacientes con largo tiempo de evolución.

Deuruxolitinib	JAK1 / JAK2 (específico)	8 mg dos veces al día.	Ensayo THRIVE-AA1 y THRIVE-AA2 (Senna et al., 2024). Aprobado en 2024 para	Acción rápida, demostrando altas tasas de repoblación.
Upadacitinib / Tofacitinib	JAK1 (Upa) / JAK1,3 (Tofa)	Uso off-label frecuente según guías clínicas y reportes (Flora et al., 2023).	Series retrospectivas y ensayos en desarrollo o muestran perfiles comparables.	Alternativas valiosas si los agentes primarios fallan o no están disponibles en ciertos sistemas de salud.

Seguridad de los Inhibidores de JAK: Aunque presentan advertencias de clase (Boxed Warnings de la FDA derivadas de estudios en artritis reumatoide) relacionadas con trombosis, malignidad y eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), la cohorte de pacientes con AA es generalmente más joven y carece de los factores de riesgo cardiovascular inherentes a otras poblaciones reumatológicas. Los efectos adversos más comunes en pacientes con AA son leves: acné, infecciones del tracto respiratorio superior, cefalea, elevación leve de creatinina cinasa (CK) e hiperlipidemia leve).

8.4. Manejo en Poblaciones Especiales

- **Población Pediátrica (<12 años):** El manejo sistémico es un reto. Las directrices actuales favorecen corticosteroides tópicos y CIL (en niños colaboradores). El DPCP es la terapia

tópica sistémica histórica. El advenimiento de ritlecitinib para pacientes ≥ 12 años ha facilitado la transición a sistémicos en adolescentes. En niños menores con enfermedad muy agresiva, el uso off-label de tofacitinib (oral tópico o triturado) es una decisión avalada en centros especializados, bajo estricto consentimiento.

- **Embarazo y Lactancia:** Los inhibidores de JAK están contraindicados debido al riesgo teratogénico potencial demostrado en modelos animales. El metotrexato y la ciclosporina deben evitarse. La primera línea sigue siendo el uso de corticosteroides tópicos de moderada potencia. Ocasionalmente, la remisión espontánea ocurre durante el embarazo por la inmunosupresión tolerogénica intrínseca del estado gestacional, aunque los brotes en el postparto son frecuentes.

9. Complicaciones

Más allá de los efectos adversos derivados de las terapias inmunosupresoras crónicas, la principal complicación de la alopecia areata es de naturaleza **psiquiátrica y psicosocial**.

La pérdida de cabello severa y súbita altera dramáticamente la autoimagen, acarreado un riesgo significativamente mayor de:

- Trastorno depresivo mayor.
- Trastorno de ansiedad generalizada y fobia social.
- Aislamiento, ausentismo escolar y laboral.

El abordaje multidisciplinario (psiquiatría, psicología clínica) no es optativo, sino un pilar fundamental del cuidado en la AA extensa.

Adicionalmente, debido al vínculo con otras patologías autoinmunes, los pacientes pueden desarrollar vitíligo, disfunción tiroidea franca u oftalmopatías (aunque infrecuentes). Se recomienda un cribado rutinario (TSH, anticuerpos antitiroideos) al menos en la consulta basal inicial.

10. Pronóstico

La evolución clínica de la alopecia areata es notoriamente impredecible; sin embargo, se han identificado predictores claros de un **pronóstico desfavorable**:

1. **Inicio a edad temprana** (especialmente prepuberal).
2. **Extensión inicial severa** (SALT basal > 50%, presentación como Alopecia Totalis o Universalis).
3. **Patrón ofiásico** (resistente a tratamientos tópicos e intralesionales clásicos).
4. Presencia de alteraciones ungueales crónicas y severas.
5. **Larga duración de la enfermedad sin tratamiento efectivo** (episodios actuales mayores a 5-10 años de duración muestran una menor respuesta a inhibidores JAK por probable destrucción final de unidades foliculares residuales en algunos pacientes o pérdida profunda de stem cells).
6. **Atopia subyacente severa.**

Para los pacientes con un compromiso leve (1-2 parches, <20% de afectación del cuero cabelludo), la probabilidad de regresión espontánea sin ninguna intervención terapéutica en el plazo de un año puede ser de hasta el 30% al 50%. Por el contrario, la remisión espontánea de la alopecia universalis es menor al 1% en los seguimientos a largo plazo.

11. Algoritmo Práctico de Manejo (Paso a Paso)

El siguiente algoritmo propone una ruta de toma de decisión basada en las actualizaciones más recientes y el consenso europeo de terapéutica.

Gravedad Clínica	Evaluación Inicial y Medidas Básicas	Intervención de 1ª Línea	Intervención de 2ª Línea / Terapia de Rescate
------------------	--------------------------------------	--------------------------	---

<p>LEVE (SALT < 20%)</p>	<p>Confirmar diagnóstico clínico/tricoscópico. Descartar Tinea capitis. Monitoreo psicológico.</p>	<p>Corticoides Intralesionales (CIL) (ej. Triamcinolon a 5 mg/ml) cada 4 semanas + Minoxidil 5% tópico.</p>	<p>Corticoides tópicos ultrapotentes bajo oclusión nocturna. Observación armada.</p>
<p>MODERADA (SALT 20% - 49%)</p>	<p>Evaluar velocidad de progresión (Pull test en múltiples zonas). Screening autoinmune (TSH).</p>	<p>CIL extendido o Corticoides Sistémicos en pulso para estabilizar progresión aguda severa (ej. Dexametason a 5 mg/día por 2 días consecutivos a la semana).</p>	<p>Inmunoterapia de contacto (DPCP). Considerar derivación para terapia sistémica sostenida si refractario a los 3-6 meses.</p>
<p>SEVERA (SALT ≥ 50%, AT o AU) en Adultos</p>	<p>Evaluar laboratorio completo, función renal, hepática, hemograma, panel lipídico, despistaje de Hepatitis B/C y Quantiferon-TB.</p>	<p>Inhibidores JAK Orales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg/día • Deuruxolitinib 8 mg BID • Ritlecitinib 50 mg/día 	<p>Si contraindicación de JAKi: Inmunosupresores clásicos (Ciclosporina A, Metotrexato). Considerar sistemas de integración capilar (prótesis).</p>

<p>SEVERA (SALT \geq 50%) en Adolescentes (\geq12 años)</p>	<p>Valoración pediátrica integral. Evaluación rigurosa del impacto escolar.</p>	<p>Ritlecitinib 50 mg/día vía oral. (Aprobado FDA/EMA).</p>	<p>DPCP (Inmunoterapia de contacto). CIL en cejas/áreas estéticamente críticas.</p>
---	---	--	---

Nota: La reevaluación debe realizarse cada 3-4 meses. Con los inhibidores de JAK, la eficacia óptima y la estabilización del SALT pueden observarse recién entre la semana 24 y la 36 de tratamiento continuado. No se recomienda retirar el fármaco antes del sexto mes si no hay respuesta, ya que muchos pacientes son "respondedores tardíos".

12. Puntos Clave para la Práctica Clínica

- La alopecia areata es una **enfermedad autoinmune impulsada por células T CD8+** dependientes del eje IFN- γ y de la vía de señalización celular JAK-STAT.
- El **Diagnóstico es clínico y tricoscópico**. El hallazgo patognomónico de actividad aguda es el "pelo en signo de exclamación" o los "puntos negros". La biopsia no es rutinaria.
- En pacientes pediátricos, la regla de oro en presentaciones localizadas es evitar el dolor de la inyección para garantizar la adherencia, privilegiando el uso de **corticosteroides tópicos de alta potencia**.
- El cálculo del **índice SALT** debe documentarse obligatoriamente en la historia clínica del paciente, ya que dicta el escalón terapéutico y facilita la evaluación de los resultados.
- Los **inhibidores de la cinasa Janus (JAK)** han transformado el pronóstico de las formas severas (Alopecia Totalis y Universalis). Baricitinib, ritlecitinib y deuruxolitinib conforman la tríada terapéutica sistémica de elección en la actualidad.
- Antes de iniciar terapia con moléculas inhibitoras de JAK, es mandatorio realizar **análisis serológicos y de**

laboratorio que descarten procesos infecciosos latentes (Tuberculosis, Hepatitis) debido a su mecanismo inmunomodulador.

- El **manejo psicológico y psiquiátrico** forma parte integral del soporte del paciente con alopecia areata. La evaluación de factores de estrés, ansiedad o depresión debe realizarse sistemáticamente en cada control.

13. Bibliografía

1. Dhurat R, Sharma R. 2022. A practical approach to the treatment of alopecia areata. *Indian Dermatol Online J.* 13: 725–728.
2. Flora A, Kozera E, Frew JW. 2023. Treatment of alopecia areata with the Janus kinase inhibitor upadacitinib: a retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 89: 137–138.
3. Hordinsky M, Hebert AA, Gooderham M, et al. 2023. Efficacy and safety of ritlecitinib in adolescents with alopecia areata: results from the ALLEGRO phase 2b/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Dermatol.* 40: 1003–1009.
4. King B, Ohyama M, Kwon O, et al. 2022. Two phase 3 trials of baricitinib for alopecia areata (BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2). *N Engl J Med.* 386(18): 1687–1699.
5. King B, Zhang X, Harcha WG, et al. 2023. Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial. *Lancet.* 401(10387): 1518–1529.
6. Lee HH, Gwillim E, Patel KR, et al. 2020. Epidemiology of alopecia areata, ophiasis, totalis, and universalis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 82(3): 675–682.
7. Lintzeri DA, Constantinou A, Hillmann K, et al. 2022. Alopecia areata-Current understanding and management. *J Dtsch Dermatol Ges.* 20: 59–90.
8. Meah N, Wall D, York K, et al. 2020. The Alopecia Areata Consensus of Experts (ACE) study: Results of an international expert opinion on treatments for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 83(1): 123-130.

9. Pratt CH, King LE, Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. 2017. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers*. 3: 17011.
10. Rudnicka L, Arenbergerova M, Grimalt R, et al. 2024. European expert consensus statement on the systemic treatment of alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 38(4): 687–694.
11. Sardana K, Bathula S, Khurana A. 2023. Which is the Ideal JAK Inhibitor for Alopecia Areata - Baricitinib, Tofacitinib, Ritlecitinib or Ifidancitinib - Revisiting the Immunomechanisms of the JAK Pathway. *Indian Dermatol Online J*. 14(4): 465-474.
12. Senna MM, King B, Mesinkovska NA, et al. 2024. Efficacy and safety of deuruxolitinib, an oral selective Janus kinase inhibitor, in adults with alopecia areata: Results from the Phase 3 randomized, controlled trial (THRIVE-AA1). *J Am Acad Dermatol*. 91(5): 880–888.
13. Strazzulla LC, Wang EH, Avila L, et al. 2018. Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 78(1): 1–12.
14. Vu BK, Tuson H, Harricharan S, et al. 2022. Epidemiology of Alopecia Areata Across Global Regions-A Systematic Literature Review. *Value Health*. 25: S202.
15. Wei D, Chen Y, Shen Y, et al. 2023. Efficacy and safety of different JAK inhibitors in the treatment of alopecia areata: a network meta-analysis. *Front Immunol*. 14: 1152513.

Datos de Autores

Carlota Alexandra Rivera Jarrin

Médico General Escuela Superior Politécnica de Chimborazo,
Master en Medicina Estética, Regenerativa y
Antienvejecimiento Universidad Complutense de Madrid

Evelyn Susana Neira García

Médico UEES
Médico General

María José González Palacios

Médico Universidad de Guayaquil

Claudia Azucena Montanero Mejía

Médico Universidad Católica de Santiago de Guayaquil
Médico

Paula Jessenia Idrovo Campoverde

Médica Universidad de Cuenca
Médica Privada

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: **978-9942-591-24-1**

Wissentaal Quito, Ecuador

Marzo: 2026

Editado en Ecuador

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

