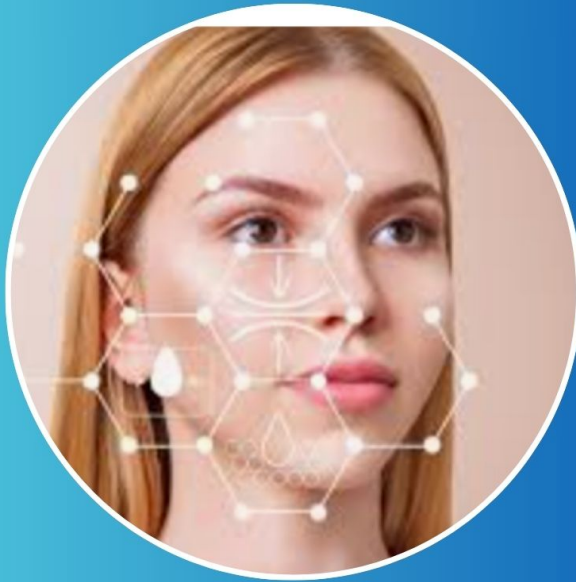


La Piel como Órgano Sistémico



María José González Palacios

Edwin Stalin Lucas Baño

Mery Pastora Burgos Ruiz

Karolina Brigitte Santamaria Rea

Paula Andrea Toledo Ulloa

Wissentaal

Índice

Inmunoterapia y Biológicos de Nueva Generación: Avances en el Tratamiento de la Dermatitis Atópica y Psoriasis Moderada-Grave	3
María José González Palacios	3
Oncodermatología de Precisión: Manejo actual del Melanoma mediante biopsia líquida y terapias dirigidas	13
Edwin Stalin Lucas Baño	13
Manifestaciones Cutáneas de Enfermedades Sistémicas: Marcadores Dermatológicos en Patologías Autoinmunes Emergentes	27
Karolina Brigitte Santamaria Rea	27
El Microbioma Cutáneo: Nuevas estrategias terapéuticas basadas en la restauración de la barrera biológica de la piel	39
Karolina Brigitte Santamaria Rea	39
Inteligencia Artificial y Teledermatología: Herramientas de Diagnóstico por Imagen para la Detección Precoz de Carcinomas	52
Paula Andrea Toledo Ulloa	52

Inmunoterapia y Biológicos de Nueva Generación: Avances en el Tratamiento de la Dermatitis Atópica y Psoriasis Moderada-Grave

María José González Palacios

Resumen

La dermatología moderna ha experimentado un cambio de paradigma sin precedentes en la última década, transitando de terapias inmunosupresoras de amplio espectro hacia intervenciones inmunomoduladoras altamente selectivas. Este capítulo aborda los avances fundamentales en el tratamiento de la psoriasis y la dermatitis atópica (DA) moderada a grave. Se detalla la comprensión actual de los ejes patogénicos IL-23/IL-17 en la psoriasis y las vías Th2 (IL-4/IL-13) junto con la señalización JAK-STAT en la DA. Se evalúan críticamente las opciones terapéuticas de primera línea, incluyendo anticuerpos monoclonales e inhibidores de moléculas pequeñas, así como su perfil de seguridad, eficacia clínica y consideraciones en poblaciones especiales, dotando al clínico de herramientas basadas en evidencia para la toma de decisiones.

Introducción

Las enfermedades inflamatorias crónicas de la piel, históricamente manejadas con agentes sistémicos clásicos (metotrexato, ciclosporina, acitretina), se enfrentaban a limitaciones significativas de toxicidad acumulativa y eficacia subóptima. El desarrollo de la inmunoterapia dirigida y los biológicos de nueva generación ha revolucionado el pronóstico de estas patologías. Hoy en día, el objetivo terapéutico en la psoriasis ha evolucionado desde alcanzar un PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index) hacia la consecución rutinaria de PASI 90 o PASI 100 (aclaramiento total). Paralelamente, en la dermatitis

atópica, la inhibición selectiva de citocinas ha permitido mejoras drásticas en escalas como EASI (Eczema Area and Severity Index) y el control rápido del prurito, transformando la calidad de vida de los pacientes.

Epidemiología

La **psoriasis** afecta aproximadamente al 2-3% de la población mundial, con variaciones geográficas significativas (mayor prevalencia en latitudes altas). Aproximadamente el 20-30% de los pacientes presentan enfermedad de moderada a grave que requiere terapia sistémica, y un 30% desarrollará artritis psoriásica concurrente.

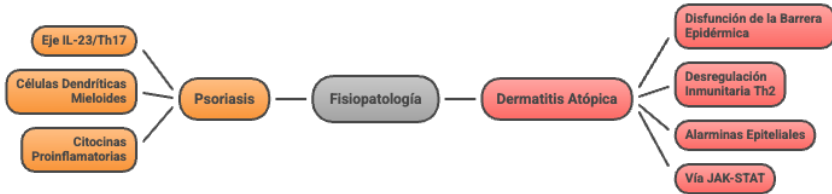
La **dermatitis atópica** es la enfermedad inflamatoria cutánea más común a nivel global. Afecta hasta al 20% de la población pediátrica y entre el 3% y el 10% de los adultos. Si bien tradicionalmente se consideraba una enfermedad de la infancia, la incidencia de DA de inicio en el adulto está siendo cada vez más reconocida, y hasta un 20% de los adultos con DA presentan fenotipos moderados o graves que son refractarios a los tratamientos tópicos.

Fisiopatología

El conocimiento detallado de la inmunología cutánea es la piedra angular del diseño de nuevas terapias.

Psoriasis: Es una enfermedad mediada predominantemente por células T, donde el eje IL-23/Th17 juega el papel central. Las células dendríticas mieloides activadas secretan IL-23, la cual promueve la supervivencia y expansión de las células Th17. Estas células producen citocinas proinflamatorias (IL-17A, IL-17F, IL-22, TNF-alfa) que actúan directamente sobre los queratinocitos, induciendo su hiperproliferación, angiogénesis y la quimiotaxis de neutrófilos, lo que resulta en la formación de la placa psoriásica clásica.

Fisiopatología de la Psoriasis y Dermatitis Atópica



Dermatitis Atópica: Su fisiopatología es bifásica, involucrando una disfunción de la barrera epidérmica (mutaciones en el gen de la filagrina - FLG) y una desregulación inmunitaria polarizada hacia el perfil Th2. Las alarminas epiteliales (TSLP, IL-33, IL-25) desencadenan la respuesta Th2, liberando IL-4 e IL-13, responsables de la inflamación crónica, la supresión de péptidos antimicrobianos y la disminución de la expresión de proteínas de barrera. Adicionalmente, la IL-31 es la principal citocina pruritógena. La transducción de señales de muchas de estas citocinas depende de la vía intracelular JAK-STAT, convirtiéndola en un objetivo terapéutico primordial.

Factores de Riesgo

- **Genéticos:** En psoriasis, el alelo HLA-Cw6 confiere el mayor riesgo de susceptibilidad (psoriasis tipo I). En DA, las mutaciones de pérdida de función en *FLG* son el factor genético más fuerte.
- **Ambientales:** El tabaquismo, la obesidad (asociada a un estado proinflamatorio crónico) y el estrés psicológico son desencadenantes bien establecidos para ambas patologías.
- **Microbioma:** La disbiosis cutánea, caracterizada por la colonización excesiva de *Staphylococcus aureus*, es un factor exacerbante crítico en la DA. En psoriasis, se investiga la

asociación con infecciones estreptocócicas (*Streptococcus pyogenes*).

Manifestaciones Clínicas

Psoriasis moderada-grave: Se caracteriza por placas eritemato-escamosas, bien delimitadas, con escama plateada gruesa, distribuidas simétricamente en superficies extensoras (codos, rodillas), cuero cabelludo y región sacra. Se considera grave cuando afecta más del 10% de la superficie corporal (BSA > 10%), PASI > 10, o cuando hay compromiso de áreas especiales (cara, genitales, palmas/plantas) que afectan significativamente la calidad de vida.

Dermatitis Atópica moderada-grave: Se presenta con eccema crónico o crónicamente recidivante. En adultos y adolescentes, predominan las lesiones liquenificadas y xerosis generalizada en áreas de flexión (fosas antecubitales y poplíteas), cuello y rostro. El prurito intratable es el síntoma cardinal, conduciendo a trastornos graves del sueño e impacto psicosocial. Se cuantifica gravedad con SCORAD > 50 o EASI > 21.

Diagnóstico Clínico

El diagnóstico de ambas entidades es eminentemente clínico, basado en la morfología de las lesiones, la topografía, el curso evolutivo y la historia familiar. El signo de Auspitz (sangrado puntiforme al desprender la escama) es patognomónico en psoriasis, mientras que el dermatografismo blanco y el pliegue de Dennie-Morgan son frecuentes en DA.

Dermatoscópico

- **Psoriasis:** Vasos puntiformes dilatados distribuidos de manera regular (patrón en "collar de perlas" o "vasos en arbusto") sobre un fondo rojo claro, con escamas blancas de distribución homogénea.
- **Dermatitis Atópica:** Vasos puntiformes de distribución irregular, con escamas amarillentas e indicios de excoりaciones o costras serohemáticas.

Histopatológico

Solo requerido en casos atípicos o refractarios.

- **Psoriasis:** Hiperplasia psoriasiforme (elongación regular de las crestas epidérmicas), paraqueratosis confluyente, hipogranulosis, microabscesos de Munro (neutrófilos en la capa córnea) y pústulas espongiformes de Kogoj.
- **Dermatitis Atópica:** Espongiosis (edema intercelular epidérmico) prominente en fase aguda, exocitosis de linfocitos, hiperplasia epidérmica irregular en fase crónica, y un infiltrado dérmico perivascular con eosinófilos.

Diagnóstico Diferencial

- **De Psoriasis:** Pitiriasis rubra pilaris, linfoma cutáneo de células T (micosis fungoide), sífilis secundaria, eccema numular crónico.
- **De Dermatitis Atópica:** Dermatitis de contacto alérgica, sarna, eccema asteatótico, dermatitis seborreica severa, síndrome de Netherton.

Tratamiento

El advenimiento de terapias dirigidas ha optimizado el perfil de riesgo-beneficio.

Opciones de Primera Línea

Tabla 1. Biológicos de Primera Línea en Psoriasis Moderada-Grave

Diana Terapéutica	Fármaco (Biológico)	Dosificación Habitual (Mantenimiento)	Eficacia (PASI 90 a la semana 16/52)
Anti-IL-17A	Secukinumab	300 mg SC cada 4 semanas	~70 - 80%

Anti-IL-17A	Ixekizumab	80 mg SC cada 4 semanas	~80 - 85%
Anti-IL-17 Receptor	Brodalumab	210 mg SC cada 2 semanas	~85 - 88%
Anti-IL-23 (p19)	Guselkumab	100 mg SC cada 8 semanas	~75 - 85%
Anti-IL-23 (p19)	Risankizuma b	150 mg SC cada 12 semanas	~85 - 90%

Tabla 2. Biológicos y Terapias Dirigidas de Primera Línea en Dermatitis Atópica Moderada-Grave

Diana Terapéutica	Fármaco	Mecanismo	Frecuencia de Mantenimiento
IL-4R alfa (IL-4/IL-13)	Dupilumab	Anticuerpo monoclonal	300 mg SC cada 2 semanas

IL-13	Tralokinumab	Anticuerpo monoclonal	300 mg SC cada 2 semanas
JAK1	Upadacitinib	Inhibidor JAK selectivo (Oral)	15 o 30 mg oral diario
JAK1	Abrocitinib	Inhibidor JAK selectivo (Oral)	100 o 200 mg oral diario

Alternativas Terapéuticas y Manejo Secuencial

En psoriasis, los inhibidores de TNF-alfa (Adalimumab, Etanercept) han pasado a ser alternativas debido a la superioridad de los inhibidores de IL-17 e IL-23, aunque siguen siendo cruciales si hay artritis psoriásica severa predominante. En DA, si fallan los biológicos (Dupilumab/Tralokinumab), se indica el cambio a inhibidores JAK (Upadacitinib, Abrocitinib), los cuales muestran un inicio de acción sumamente rápido para el control del prurito.

Nuevas Terapias Basadas en Evidencia

- **Bimekizumab (Psoriasis):** El primer inhibidor dual de IL-17A e IL-17F. Ha demostrado superioridad frente a inhibidores de IL-23 en la rapidez del aclaramiento cutáneo, alcanzando tasas de PASI 100 cercanas al 60% en la semana 16.
- **Deucravacitinib (Psoriasis):** Inhibidor oral alostérico selectivo de TYK2 (Tirosina quinasa 2), sin las toxicidades de los inhibidores pan-JAK tradicionales.

- **Rocatinlimab y Amlitelimab (DA):** Nuevos anticuerpos en desarrollo contra OX40 y su ligando, buscando inducir una modificación a largo plazo de la enfermedad y prolongación de la remisión inmunológica.

Manejo en Poblaciones Especiales

- **Embarazo:** Certolizumab pegol (anti-TNF) es la única terapia biológica aprobada que no cruza activamente la placenta y es de elección en psoriasis durante el embarazo. En DA, los biológicos carecen de datos robustos, y se prefieren terapias tópicas o fototerapia (UVB-NB).
- **Pacientes con antecedentes oncológicos:** Se prefieren terapias dirigidas con menor impacto en la vigilancia inmunológica tumoral, como los inhibidores de IL-23 frente a anti-TNF o inhibidores JAK.

Complicaciones de las Terapias

- **Inhibidores de IL-17:** Mayor riesgo de candidiasis mucocutánea (debido al papel de la IL-17 en la defensa fúngica epitelial) y potencial exacerbación de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII).
- **Inhibidores de IL-23:** Perfil de seguridad excelente, con riesgo leve de infecciones del tracto respiratorio superior.
- **Dupilumab (Anti-IL-4Ra):** Se asocia frecuentemente a conjuntivitis alérgica severa, blefaritis y enrojecimiento facial (paradójico).
- **Inhibidores JAK:** Riesgo dependiente de dosis de herpes zóster, alteraciones de laboratorio (citopenias, hiperlipidemia) y, según advertencias de agencias reguladoras, potencial riesgo cardiovascular y tromboembólico en poblaciones de alto riesgo.

Pronóstico

El pronóstico a largo plazo de ambas patologías ha sido reescrito. Con el uso de biológicos de nueva generación e inhibidores de moléculas pequeñas, se espera que la gran mayoría de los pacientes alcancen un estado de mínima actividad de la enfermedad o aclaramiento completo sostenido ("drug survival" a 5 años > 60-70% con terapias IL-23 en psoriasis). El foco actual de la investigación se

centra en la "modificación de la enfermedad" y la posible curación funcional mediante intervenciones tempranas.

Puntos Clave para la Práctica Clínica

- La comprensión de los ejes IL-23/IL-17 en psoriasis y Th2/JAK en dermatitis atópica justifica la alta eficacia y seguridad de los nuevos biológicos.
- Los inhibidores de IL-23 y el inhibidor dual IL-17A/F (Bimekizumab) ofrecen actualmente las mayores tasas de blanqueamiento completo (PASI 100) en psoriasis.
- Dupilumab sigue siendo el estándar de oro en seguridad a largo plazo para DA severa, mientras que los inhibidores orales JAK (Upadacitinib) ofrecen una rapidez inigualable en la supresión del prurito.
- Previo al inicio de biológicos, es obligatorio el cribado de tuberculosis latente, VIH, Hepatitis B y C, y actualización de vacunaciones.
- La selección del fármaco debe ser individualizada, considerando comorbilidades (ej. evitar IL-17 en EII; evitar inhibidores JAK en alto riesgo cardiovascular).

Bibliografía

1. Armstrong AW, et al. 2023. Long-term efficacy and safety of IL-23 inhibitors for psoriasis: a systemic review. *Journal of Dermatological Treatment*. 34: 215-224.
2. Bieber T. 2022. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nature Reviews Drug Discovery*. 21: 21-40.
3. Bissonnette R, et al. 2022. Spongiotic versus psoriasiform tissue reactions: New histopathological insights. *Journal of Cutaneous Pathology*. 49: 412-421.
4. Blauvelt A, et al. 2022. Efficacy and safety of risankizumab vs ustekinumab for plaque psoriasis: 3-year outcomes. *British Journal of Dermatology*. 186: 86-95.
5. Gooderham MJ, et al. 2024. Next-generation biologics in dermatology: The road to precision medicine. *Clinical*

- Dermatology: Diagnosis and Management*. 6^a edición. Editorial Médica. 4: 112-145.
6. Griffiths CEM, et al. 2021. Psoriasis pathogenesis and targeted therapies: A decade of progress. *Nature Reviews Immunology*. 21: 189-204.
 7. Guttman-Yassky E, et al. 2023. Atopic dermatitis pathophysiology and targeted therapies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 151: 12-23.
 8. Lebwohl M, et al. 2021. AAD Guidelines for the management of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 85: 345-367.
 9. Leonardi C, et al. 2022. Efficacy and safety of IL-17 inhibitors: Long term data in moderate-to-severe psoriasis. *Dermatologic Therapy*. 35: e15400.
 10. Papp KA, et al. 2023. Deucravacitinib, an oral allosteric TYK2 inhibitor, in moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 88: 106-114.
 11. Reich K, et al. 2021. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis (BE RADIANT). *New England Journal of Medicine*. 385: 142-152.
 12. Silverberg JI, et al. 2022. Epidemiology of Atopic Dermatitis in Adults: A Worldwide Perspective. *Journal of Investigative Dermatology*. 142: 1230-1238.
 13. Simpson EL, et al. 2022. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with moderate to severe atopic dermatitis: 52-week data. *The Lancet*. 399: 111-122.
 14. Thyssen JP, et al. 2023. Safety profile of JAK inhibitors in dermatology: A comprehensive review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 37: 671-683.
 15. Wollenberg A, et al. 2022. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part 1 - systemic therapy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 36: 1409-1431.

Oncodermatología de Precisión: Manejo actual del Melanoma mediante biopsia líquida y terapias dirigidas

Edwin Stalin Lucas Baño

Resumen

El melanoma maligno ha experimentado un cambio de paradigma en la última década, pasando de ser una neoplasia con opciones terapéuticas limitadas en estadios avanzados a convertirse en el estandarte de la oncología de precisión. Este capítulo revisa de manera exhaustiva el manejo actual del melanoma cutáneo, con un enfoque especial en la integración de la biopsia líquida para la detección de ADN tumoral circulante (ctDNA) y el uso de terapias dirigidas. Se discuten los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, particularmente la vía MAPK, y se detallan las pautas de diagnóstico clínico, dermatoscópico, histopatológico y molecular. Asimismo, se analizan las opciones de tratamiento de primera línea, las resistencias adquiridas, el manejo de toxicidades y las nuevas fronteras terapéuticas, proporcionando una guía práctica y actualizada para médicos generales, residentes y especialistas en dermatología y oncología.

Introducción

El melanoma cutáneo representa menos del 5% de todas las neoplasias cutáneas, pero es responsable de más del 75% de las muertes asociadas al cáncer de piel. Históricamente, el diagnóstico de melanoma en estadio metastásico (estadio IV) conllevaba un pronóstico ominoso, con una mediana de supervivencia global inferior a un año. Sin embargo, la llegada de la oncodermatología de precisión ha transformado radicalmente el panorama clínico.

La "medicina de precisión" en el melanoma se fundamenta en la caracterización genómica individual de cada tumor para adaptar las intervenciones médicas. El descubrimiento de mutaciones conductoras (*driver mutations*), predominantemente en el gen *BRAF*, permitió el desarrollo de inhibidores de cinasas específicos. Paralelamente, la irrupción de la biopsia líquida, una herramienta mínimamente invasiva capaz de detectar material derivado del tumor en fluidos biológicos (principalmente sangre periférica), ha revolucionado el monitoreo en tiempo real de la carga tumoral, la respuesta al tratamiento y la emergencia de resistencias clonales. Este capítulo aborda el manejo contemporáneo del melanoma, entrelazando los fundamentos dermatológicos clásicos con las innovaciones moleculares más recientes.

Epidemiología

La incidencia del melanoma ha aumentado de manera sostenida a nivel mundial en las últimas cinco décadas, especialmente en poblaciones de ascendencia caucásica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que anualmente se diagnostican más de 320,000 nuevos casos en el mundo. La incidencia es notablemente alta en Australia y Nueva Zelanda, seguidas de Norteamérica y el norte de Europa.

La edad media de diagnóstico se sitúa en torno a los 65 años; no obstante, el melanoma es uno de los cánceres más comunes en adultos jóvenes (25 a 29 años). Gracias a los avances en terapias dirigidas y la inmunoterapia, la mortalidad específica ha comenzado a estabilizarse o incluso disminuir en países de altos ingresos, evidenciando el impacto directo de la oncodermatología de precisión en la supervivencia poblacional.

Fisiopatología

La carcinogénesis del melanoma es un proceso complejo impulsado por la acumulación secuencial de alteraciones genéticas y epigenéticas. El daño inducido por la radiación ultravioleta (RUV) genera mutaciones características (transiciones C > T), pero el desarrollo del melanoma depende en gran medida de la activación

constitutiva de vías de señalización intracelular que regulan la proliferación y supervivencia celular.

La vía MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase):

Es la vía oncogénica más relevante en el melanoma. Aproximadamente el 40-50% de los melanomas cutáneos albergan mutaciones en el gen *BRAF*, siendo la sustitución del ácido glutámico por valina en el codón 600 (*BRAF V600E*) la responsable del 70-80% de estas mutaciones, seguida de *BRAF V600K* (10-20%). Esta mutación provoca una activación de la cinasa BRAF independiente de señales extracelulares, lo que hiperactiva la cascada descendente (MEK y ERK), conduciendo a una proliferación celular descontrolada e inhibición de la apoptosis.

Otras mutaciones frecuentes incluyen *NRAS* (15-20%), *KIT* (frecuente en melanomas acrales y mucosos), y alteraciones en genes supresores de tumores como *CDKN2A*, *P TEN* y *TP53*.

El papel del microambiente tumoral y el escape inmune:

El melanoma es altamente inmunogénico. Sin embargo, desarrolla mecanismos de evasión, como la sobreexpresión de ligandos de muerte celular programada (PD-L1) que se unen al receptor PD-1 en los linfocitos T citotóxicos, induciendo su anergia o apoptosis.

Factores de Riesgo

El desarrollo de melanoma es multifactorial, involucrando una compleja interacción entre la susceptibilidad genética y la exposición ambiental:

- **Factores Constitucionales:** Fototipos de piel I y II de Fitzpatrick, presencia de efélides, incapacidad para broncearse, cabello rojo o rubio y ojos claros.
- **Nevos:** Presencia de múltiples nevos melanocíticos (más de 100), síndrome de nevos atípicos o displásicos, y nevos congénitos gigantes.
- **Factores Ambientales:** Exposición intermitente e intensa a la radiación ultravioleta (RUV), historia de quemaduras solares con ampollas durante la infancia y adolescencia, y uso de cabinas de bronceado artificial.

- **Factores Genéticos/Familiares:** Historia familiar de melanoma (mutaciones hereditarias en *CDKN2A*, *CDK4*, *BAP1*).
- **Inmunosupresión:** Pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos o infección por VIH.

Manifestaciones Clínicas

El reconocimiento clínico temprano es el pilar de un pronóstico favorable. La regla mnemotécnica **ABCDE** sigue siendo la base del cribado clínico para identificar lesiones melanocíticas sospechosas:

- **A**simetría de forma.
- **B**ordes irregulares, dentados o mal definidos.
- **C**oloración heterogénea (múltiples tonos de marrón, negro, azul, rojo o despigmentación).
- **D**íámetro superior a 6 mm (aunque los melanomas incipientes pueden ser menores).
- **E**volución: cualquier cambio reciente en tamaño, forma, color, o aparición de síntomas (prurito, sangrado).

Adicionalmente, el signo del "**patito feo**" (*ugly duckling sign*) es fundamental: la identificación de una lesión que difiere fenotípicamente del resto de los nevos del paciente.

Clínicamente, el melanoma se clasifica en cuatro subtipos principales:

1. Melanoma de extensión superficial (70%): Fase de crecimiento radial prolongada.
2. **Melanoma nodular (15-20%):** Crecimiento vertical rápido, más agresivo.
3. **Lentigo maligno melanoma (5-10%):** En piel con daño solar crónico (ancianos).
4. **Melanoma lentiginoso acral (5%):** En palmas, plantas y lecho ungueal; no relacionado con RUV. Subtipo más común en poblaciones de fototipos oscuros.

Diagnóstico

El abordaje diagnóstico requiere una integración multimodal, que va desde la macroscopía hasta el nivel molecular.

1. Diagnóstico Clínico y Dermatoscópico

La evaluación clínica debe complementarse obligatoriamente con la dermatoscopia (epiluminiscencia). Los hallazgos dermatoscópicos que sugieren melanoma incluyen:

- Red de pigmento atípica o engrosada.
- Velo azul-blanquecino (correlaciona con ortoqueratosis sobre melanina dérmica).
- Puntos y glóbulos irregulares de distribución periférica.
- Estrías periféricas (crecimiento radial activo).
- Patrones vasculares polimorfos (vasos puntiformes y lineales irregulares).

2. Diagnóstico Histopatológico

El diagnóstico definitivo o "patrón oro" sigue siendo la biopsia escisional con márgenes estrechos (1-2 mm). El informe anatomopatológico debe incluir parámetros pronósticos cruciales según la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, 8ª edición:

- **Índice de Breslow:** Espesor tumoral máximo en milímetros.
- **Ulceración:** Presencia o ausencia (factor independiente de mal pronóstico).
- **Tasa mitótica:** Número de mitosis por mm².
- Invasión linfovascular y perineural.
- Estado de los márgenes quirúrgicos.

3. Diagnóstico Molecular y Biopsia Líquida

En la era de la precisión, la estadificación molecular es imperativa en estadios avanzados (III y IV). Todo melanoma irreseccable o metastásico debe ser testeado para mutaciones *BRAF* mediante inmunohistoquímica (anticuerpo VE1 para V600E) y confirmación genómica (secuenciación de nueva generación o PCR).

La Revolución de la Biopsia Líquida:

La biopsia líquida evalúa biomarcadores derivados del tumor circulantes en la sangre, siendo el **ADN tumoral circulante (ctDNA)** el más estudiado en melanoma. El ctDNA se libera al torrente sanguíneo mediante apoptosis, necrosis o secreción activa de células tumorales. Su detección se realiza mediante técnicas de alta sensibilidad como la PCR digital en gotas (*droplet digital PCR*, ddPCR) o secuenciación de nueva generación (NGS).

Aplicaciones del ctDNA en Melanoma:

- **Determinación del perfil mutacional:** Permite identificar mutaciones en *BRAF* o *NRAS* de forma rápida cuando el tejido tumoral no está disponible o es insuficiente.
- **Monitoreo de respuesta:** La cinética del ctDNA (aclaramiento de los niveles plasmáticos) predice la respuesta a terapias dirigidas e inmunoterapia de manera más precoz que los estudios de imagen clásicos (PET-CT) [Valpione et al., 2018].
- **Detección de resistencia adquirida:** Identificación temprana de nuevas mutaciones que confieren resistencia a inhibidores BRAF/MEK (ej. mutaciones en *MEK1/2* o amplificación de *BRAF*).

Tabla 1: Comparación entre Biopsia Sólida y Biopsia Líquida en la evaluación del Melanoma.

Característica	Biopsia de Tejido (Sólida)	Biopsia Líquida (ctDNA)
Invasividad	Moderada a Alta (quirúrgica)	Mínima (extracción venosa)
Representatividad intratumoral	Limitada (sesgo espacial por heterogeneidad)	Alta (captura la heterogeneidad tumoral global)
Monitoreo dinámico / seriado	Muy difícil / Impráctico	Fácilmente repetible, en tiempo real

Tiempo de respuesta (Turnaround)	Días a semanas	Horas a días
Sensibilidad inicial	Alta (Patrón de oro histológico)	Depende de la carga tumoral (menor en estadios I/II)

Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico diferencial incluye una variedad de entidades benignas y malignas:

- **Benignas:** Nevos melanocíticos atípicos, queratosis seborreica (particularmente la variante reticulada), lentigo solar, angioma trombosado, dermatofibroma, nevo azul, nevo de Spitz/Reed.
- **Malignas:** Carcinoma basocelular pigmentado, carcinoma espinocelular pigmentado, enfermedad de Paget extramamaria pigmentada.

Tratamiento

El paradigma terapéutico depende del estadio clínico (AJCC 8ª edición). Los estadios tempranos (0, I, II) son de manejo primordialmente quirúrgico. Los estadios regionales (III) y a distancia (IV) requieren un abordaje multidisciplinario y el uso de terapias sistémicas basadas en precisión.

1. Opciones de Primera Línea en Enfermedad Avanzada (Estadios III irresecable y IV)

El manejo sistémico de primera línea se divide en dos grandes pilares, dictados por el estado mutacional del tumor:

A. Terapias Dirigidas (Inhibidores BRAF y MEK):

Para pacientes con mutación *BRAF V600* positiva (aprox. 50% de los pacientes). La monoterapia con inhibidores de BRAF inducía respuestas rápidas pero de corta duración por mecanismos de resistencia paradójica. El estándar de cuidado actual es el **doble bloqueo** de la vía MAPK combinando un inhibidor de BRAF (BRAFi) con un inhibidor de MEK (MEKi). Esta combinación retrasa la resistencia y reduce las toxicidades cutáneas secundarias (como el carcinoma espinocelular inducido por BRAFi).

Las combinaciones aprobadas con alta eficacia demostrada son:

- Dabrafenib + Trametinib:
- Vemurafenib + Cobimetinib.
- **Encorafenib + Binimetinib:** Demostró un perfil de toxicidad diferente y una mediana de supervivencia libre de progresión muy favorable.

Características: Producen una respuesta antitumoral muy rápida, ideal para pacientes sintomáticos con alta carga tumoral o crisis visceral.

B. Inmunoterapia (Inhibidores de Puntos de Control Inmunitario - Immune Checkpoint Inhibitors):

Aprobados independientemente del estado de *BRAF*. Interrumpen las señales inhibitoras de los linfocitos T, reactivando la respuesta inmune contra el tumor.

- **Anti-PD-1 (Pembrolizumab o Nivolumab):** Monoterapia de primera línea con excelentes tasas de supervivencia a largo plazo.
- **Combinación Anti-CTLA-4 + Anti-PD-1 (Ipilimumab + Nivolumab):** Genera la mayor tasa de respuesta objetiva y supervivencia global entre las inmunoterapias, aunque a costa de una toxicidad grado 3/4 significativa (cerca al 60%).

2. Alternativas Terapéuticas y Terapias Históricas

La quimioterapia citotóxica tradicional (Dacarbazina, Temozolomida, Paclitaxel) ha quedado relegada a tercera o cuarta línea, de uso paliativo o en entornos con recursos extremadamente limitados, dado que no ha demostrado prolongar la supervivencia global de forma consistente. La viroterapia oncolítica intra-lesional (Talimogén laherparepvec - T-VEC) se utiliza en pacientes con enfermedad locorregional (estadio IIIB/C) inyectable que no son candidatos a cirugía.

3. Nuevas Terapias Basadas en Evidencia y Fronteras

El campo evoluciona hacia superar las resistencias terapéuticas:

- **Inhibición dual de PD-1 y LAG-3:** La combinación de **Nivolumab + Relatlimab** (un inhibidor del gen de activación de linfocitos 3) ha sido aprobada recientemente tras demostrar superioridad frente a la monoterapia con Nivolumab, con un perfil de seguridad más tolerable que la combinación con Ipilimumab [Tawbi et al., 2022].
- **Terapias Celulares (TILs): Lifleucel**, un producto de linfocitos infiltrantes de tumores autólogos, ha mostrado eficacia duradera en pacientes con melanoma refractario a anti-PD-1 e inhibidores BRAF/MEK [Sarnaik et al., 2021].
- **Terapia Triplete:** La combinación de terapia dirigida (BRAFi/MEKi) más inmunoterapia (Anti-PD-1/L1) (ej. Vemurafenib + Cobimetinib + Atezolizumab) se utiliza en escenarios clínicos específicos, buscando el beneficio rápido de la terapia dirigida con la durabilidad de la inmunoterapia.

Espectro de tratamientos para el melanoma avanzado, desde la cirugía hasta la inmunoterapia

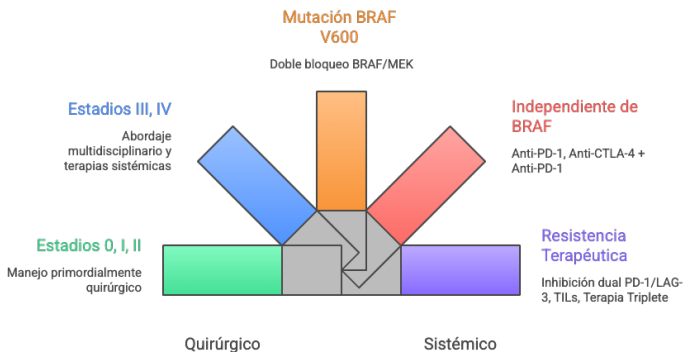


Tabla 2: Eficacia comparativa de las terapias de primera y segunda línea en melanoma avanzado.

Clase de Fármaco	Blancos Moleculares	Fármacos Representativos	Tasa de Respuesta Objetiva (aprox.)
Inhibidores BRAF/MEK	BRAF V600E/K, MEK1/2	Dabrafenib/ Trametinib, Encorafenib/ Binimetinib	65 - 70%
Anti-PD-1 monoterapia	Receptor PD-1	Pembrolizumab, Nivolumab	40 - 45%
Anti-CTLA-4 + Anti-PD-1	CTLA-4, PD-1	Ipilimumab + Nivolumab	55 - 60%
Anti-LAG-3 + Anti-PD-1	LAG-3, PD-1	Relatlimab + Nivolumab	43%

4. Manejo en Poblaciones Especiales

- **Embarazo:** El melanoma maligno es uno de los cánceres más frecuentes asociados al embarazo. El manejo quirúrgico primario es seguro. Las terapias dirigidas (inhibidores BRAF/

MEK) y la inmunoterapia están generalmente contraindicadas (riesgo teratogénico y de aborto autoinmune) y deben postergarse al período posparto, valorando riesgos/beneficios de manera individualizada.

- **Enfermedades Autoinmunes:** El uso de anti-PD-1/CTLA-4 en pacientes con lupus, artritis reumatoide, etc., requiere extrema precaución. Estudios retrospectivos sugieren que, aunque hay un riesgo de exacerbación de la enfermedad basal, a menudo es manejable, y no se debe negar automáticamente la inmunoterapia salvavidas a estos pacientes.
- **Metástasis Cerebrales Activas:** Históricamente excluidos de ensayos, hoy se sabe que la combinación *Ipilimumab* + *Nivolumab* y el doble bloqueo *Dabrafenib* + *Trametinib* logran respuestas intracraneales significativas (superiores al 50%).

Complicaciones

Las complicaciones derivan de la progresión de la enfermedad (metástasis en SNC, hepáticas, pulmonares) y, predominantemente, de las toxicidades de los tratamientos de precisión:

Toxicidad por Terapias Dirigidas (BRAFi + MEKi):

- **Pirexia:** Extremadamente común con *Dabrafenib*/*Trametinib*. Requiere interrupción temporal y antipiréticos; ocasionalmente corticoides a bajas dosis.
- **Efectos Cutáneos:** Rash maculopapular, fotosensibilidad (muy alta con *Vemurafenib*), hiperqueratosis, paniculitis, y el desarrollo de tumores cutáneos secundarios (carcinoma espinocelular, queratoacantomas) debido a la hiperactivación paradójica de la vía MAPK en células *BRAF wild-type*. El uso del inhibidor MEK reduce drásticamente esta última complicación.
- **Cardiovasculares/Oculares:** Fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) reducida, coriorretinopatía serosa central (asociadas a MEKi).

Toxicidad por Inmunoterapia (irAEs):

Eventos adversos inmunorrelacionados que pueden afectar cualquier órgano: colitis, neumonitis, hepatitis, tiroiditis, hipofisitis y miocarditis (rara pero letal). El manejo temprano con corticoides sistémicos es la piedra angular, seguido de inmunosupresores como infliximab o micofenolato mofetilo en casos refractarios.

Pronóstico

La supervivencia global a 5 años del melanoma metastásico ha pasado del 5-10% antes del 2010 a más del 50% en la actualidad, gracias a la terapia dirigida y la inmunoterapia.

El nivel basal de LDH sigue siendo un biomarcador pronóstico independiente validado. Sin embargo, en el contexto de la oncodermatología de precisión, la **biopsia líquida** se erige como el marcador pronóstico dinámico más potente. Los pacientes que logran niveles indetectables de ctDNA (aclaramiento) a las 4-8 semanas de iniciar terapia dirigida o inmunoterapia tienen una supervivencia libre de progresión y supervivencia global estadísticamente superiores a aquellos con ctDNA persistentemente detectable. En pacientes en estadio III resecaados, la positividad de ctDNA postoperatorio es un fuerte predictor de recaída inminente, abriendo la puerta a intervenciones adyuvantes guiadas por la biología molecular.

Puntos Clave para la Práctica Clínica

- El diagnóstico precoz mediante examen clínico y dermatoscópico (Regla ABCDE, signo del patito feo) sigue siendo vital para la resección curativa.
- Todo melanoma en estadio III irresecaable o estadio IV debe someterse a análisis mutacional, priorizando el gen *BRAF*.
- La **biopsia líquida** (detección de ctDNA) es una herramienta no invasiva clave en la actualidad para el perfilado molecular rápido, la monitorización de la respuesta a los tratamientos en tiempo real y la detección de resistencias adquiridas.
- Las **terapias dirigidas** (inhibidores BRAF/MEK) ofrecen tasas de respuesta rápidas y elevadas en pacientes con

- mutación *BRAF V600*, siendo el tratamiento de elección en aquellos con alta carga sintomática.
- La **inmunoterapia** (Anti-PD-1 con o sin Anti-CTLA-4/LAG-3) constituye la base del tratamiento por su capacidad para inducir remisiones a largo plazo e "inmunidad de memoria".
 - El manejo del melanoma avanzado moderno requiere obligatoriamente un equipo multidisciplinario experto en la mitigación y tratamiento precoz de los eventos adversos inmunológicos y toxicidades por cinasas.

Bibliografía

1. Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, et al. 2020. Update on BRAF and MEK inhibition for melanoma treatment. *European Journal of Cancer*. 126: 33-43.
2. Borgia F, Vaccaro M, Guarneri F, et al. 2020. Melanoma and Pregnancy: A Clinical and Biological Challenge. *Dermatology Reports*. 12(3): 8872.
3. Calapre L, Warburton L, Millward M, Ziman M, Gray ES. 2019. Circulating tumour DNA (ctDNA) as a liquid biopsy for melanoma. *Cancer Letters*. 446: 22-31.
4. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. 2018. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 19(5): 603-615.
5. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. 2019. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 381(16): 1535-1546.
6. Lee JH, Long GV, Menzies AM, et al. 2018. Association Between Circulating Tumor DNA and Pseudoprogression in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Anti-Programmed Cell Death 1 Antibodies. *JAMA Oncology*. 4(5): 717-721.

7. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. 2019. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 381(7): 626-636.
8. Sarnaik AA, Hamid O, Khushalani NI, et al. 2021. Lifileucel, a Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy, in Cardiovascular Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 39(24): 2656-2666.
9. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, et al. 2018. Melanoma. *The Lancet*. 392(10151): 971-984.
10. Siravegna G, Mussolin B, Corcoran RB, Bardelli A. 2019. Clinical utility of blood-based analyses for solid tumors. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 16: 505–518.
11. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 71(3): 209-249.
12. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. 2022. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 386(1): 24-34.
13. Valpione S, Gremel G, Mundra P, et al. 2018. Plasma total cell-free DNA (cfDNA) is a surrogate biomarker for tumour burden and a prognostic biomarker for survival in metastatic melanoma patients. *European Journal of Cancer*. 88: 1-9.

Manifestaciones Cutáneas de Enfermedades Sistémicas: Marcadores Dermatológicos en Patologías Autoinmunes Emergentes

Karolina Brigitte Santamaria Rea

Resumen

La piel constituye una ventana clínica invaluable para el diagnóstico temprano de enfermedades sistémicas, particularmente en el contexto de patologías autoinmunes y autoinflamatorias emergentes. En la última década, el descubrimiento de nuevas mutaciones somáticas, perfiles de autoanticuerpos específicos y síndromes inducidos por inmunoterapia ha transformado el paradigma de la dermatología reumatológica. Este capítulo aborda entidades de reciente caracterización como el Síndrome VEXAS, la dermatomiositis anti-MDA5, las interferonopatías tipo I y las toxicidades inmunomediadas por inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI). Se detallan la epidemiología, fisiopatología, fenotipos clínicos cutáneos distintivos, hallazgos histopatológicos y dermatoscópicos, así como los enfoques terapéuticos modernos que incluyen terapias dirigidas como los inhibidores de JAK quinasa. El reconocimiento de estos marcadores dermatológicos es imperativo para el manejo multidisciplinario, reduciendo la morbilidad y previniendo desenlaces sistémicos fatales.

Introducción

Históricamente, la dermatología ha desempeñado un papel fundamental en la identificación de enfermedades del tejido conectivo. Clásicamente, entidades como el lupus eritematoso sistémico o la esclerosis sistémica han sido diagnosticadas

tempranamente gracias a sus manifestaciones cutáneas. Sin embargo, los avances en la genética molecular, la inmunología y la oncología han llevado al descubrimiento de un nuevo espectro de **patologías autoinmunes y autoinflamatorias emergentes**.

La transición de un diagnóstico basado puramente en criterios clínicos hacia una clasificación molecular y serológica ha revelado que ciertas lesiones cutáneas actúan como predictores directos de compromiso sistémico grave. Por ejemplo, las pápulas palmares se correlacionan directamente con enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva en la dermatomiositis, mientras que placas edematosas neutrofilicas en hombres mayores pueden ser el primer signo de una mutación somática letal en el gen UBA1. El objetivo de este capítulo es dotar al médico de las herramientas necesarias para identificar estos marcadores cutáneos, comprender su etiopatogenia y aplicar estrategias terapéuticas basadas en la evidencia más reciente.

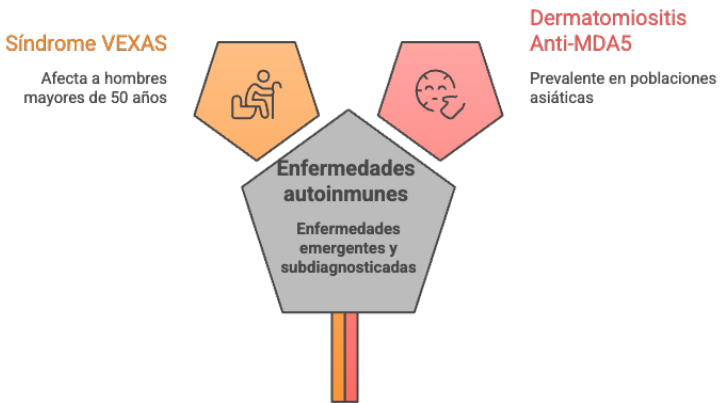
Epidemiología

La prevalencia y la incidencia de las enfermedades autoinmunes emergentes son variables, y su subdiagnóstico es frecuente debido al reciente descubrimiento de muchas de estas entidades.

- **Síndrome VEXAS:** Descrito en 2020, afecta predominantemente a hombres mayores de 50 años (relación hombre:mujer de >10:1, aunque existen casos raros en mujeres por anomalías en el cromosoma X). La incidencia real se encuentra en investigación, pero estudios retrospectivos en cohortes de policondritis recidivante sugieren que hasta un 8% de estos pacientes poseen la mutación.
- **Dermatomiositis Anti-MDA5 (DM-MDA5):** Constituye entre el 10% y el 20% de los casos de dermatomiositis del adulto. Es significativamente más prevalente en poblaciones asiáticas (hasta un 35-40% de las dermatomiositis en Japón y China), aunque su incidencia en poblaciones caucásicas y latinoamericanas está en aumento debido a una mejor detección serológica.
- **Enfermedades Autoinmunes Inducidas por ICI:** Con el aumento exponencial del uso de terapias oncológicas

dirigidas (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4), hasta un 40% de los pacientes desarrollan eventos adversos dermatológicos, de los cuales un 5-10% evolucionan a cuadros autoinmunes sistémicos similares al liquen plano, penfigoide buloso o lupus inducido.

Las enfermedades autoinmunes emergentes impactan la salud



Fisiopatología

La fisiopatología de estas entidades emergentes rompe con los esquemas autoinmunes clásicos, situándose en muchos casos en la intersección entre la autoinmunidad adaptativa y la autoinflamación innata.

- 1. Mutaciones Somáticas y Autoinflamación (El modelo VEXAS):** El síndrome VEXAS (*Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic*) es causado por mutaciones somáticas en el gen *UBAI* en células progenitoras hematopoyéticas. Esto altera la ubiquitinación celular, desencadenando una hiperactivación de la respuesta inmune innata y la liberación descontrolada de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6,

- TNF-alfa), lo que se traduce clínicamente en infiltrados neutrofilicos cutáneos sistémicos.
2. **Firma de Interferón y Autoanticuerpos (Dermatomiositis Anti-MDA5):** El gen *MDA5* codifica un sensor citosólico de ARN viral. La generación de anticuerpos contra MDA5 induce una intensa "firma de interferón" (IFN tipo I). La vasculopatía cutánea y la enfermedad pulmonar intersticial son impulsadas por la disfunción endotelial mediada por IFN, la activación de macrófagos y el daño microvascular isquémico directo.
 3. **Interferonopatías Genéticas (SAVI):** La vasculopatía asociada a STING de inicio en la infancia (SAVI) surge por mutaciones de ganancia de función en el gen *TMEM173*, causando una producción constitutiva de IFN-beta que daña directamente el endotelio de los pequeños vasos distales, produciendo necrosis y vasculopatía acral.
 4. **Desregulación Inmune por ICI:** El bloqueo farmacológico de los puntos de control interrumpe la tolerancia periférica de los linfocitos T. Esto no solo promueve la destrucción tumoral, sino que "desenmascara" clones de células T autorreactivas que atacan antígenos compartidos entre la piel (epidermis/dermis) y el tumor.

Factores de riesgo

- **Genéticos:** Portadores de HLA-DRB1*04:01 (mayor riesgo de toxicidades por ICI), polimorfismos en genes reguladores de interferón.
- **Demográficos:** Edad avanzada y sexo masculino (factor determinante para mutaciones somáticas ligadas al X como VEXAS).
- **Ambientales:** Infecciones virales previas (se postula que infecciones respiratorias virales actúan como "gatillo" molecular para la generación de anticuerpos anti-MDA5).
- **Yatrogénicos:** Pacientes con melanomas, carcinomas de pulmón o renales bajo esquemas combinados de inmunoterapia oncológica (ej. ipilimumab + nivolumab).

Manifestaciones clínicas

La correcta identificación fenotípica es el eslabón primario para el diagnóstico. A continuación se resumen las manifestaciones cutáneas cardinales de estas patologías.

Patología Emergente	Manifestaciones Cutáneas Clásicas	Marcador Cutáneo Distintivo (Red Flag)	Afectación Sistémica Asociada
Síndrome VEXAS	Placas eritematosas dolorosas, nódulos subcutáneos, lesiones tipo dermatosis neutrofilica.	Condritis auricular/ nasal severa recurrente con respeto del lóbulo; lesiones tipo síndrome de Sweet.	Citopenias, síndrome mielodisplásico, alveolitis, trombosis.
Dermatomiopositis anti-MDA5	Pápulas de Gottron, eritema heliotropo, signo del chal.	Pápulas palmares inversas, úlceras cutáneas profundas y sacabocados sobre articulaciones . Manos de mecánico.	Enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva (EPIRP).

Interferonopatías (SAVI)	Lesiones perniosisiformes (sabañones), telangiectasias.	Vasculopatía acral necrosante, amputación espontánea de falanges.	Neumopatía intersticial, falla de medro.
Toxicidad autoinmune por ICI	Erupción maculopapular, prurito severo.	Erupciones liquenoides diseminadas, penfigoide bulloso atípico, vitiligo-like.	Colitis autoinmune, tiroiditis, miocarditis, neumonitis.

Análisis Clínico Detallado

- **DM-MDA5:** A diferencia de la DM clásica, el fenotipo cutáneo de la DM-MDA5 es marcadamente isquémico e inflamatorio. Las *úlceras cutáneas* (especialmente periungueales, en los pulpejos o sobre los nudillos) son un predictor ominoso de EPIRP. Las *pápulas palmares* (pápulas eritematosas sobre los pliegues palmares) y el eritema doloroso palmar son casi patognomónicos.
- **VEXAS:** La piel está afectada en más del 80% de los pacientes. Es característico un cuadro resistente a esteroides que mimetiza una policondritis recidivante, pero asociado a infiltrados cutáneos similares al síndrome de Sweet, paniculitis lobulillar y arteritis de mediano calibre.

Diagnóstico

Diagnóstico Clínico

El diagnóstico clínico se basa en el reconocimiento de patrones (pattern recognition). Se debe mantener un alto índice de sospecha ante:

1. Dermatitis neutrofilicas atípicas, recurrentes y refractarias en hombres mayores (sospecha de VEXAS).
2. Ulceración de pápulas de Gottron o aparición de úlceras orales/cutáneas en dermatomiositis (sospecha de Anti-MDA5).

Diagnóstico Dermatoscópico (Capilaroscopia)

La capilaroscopia del lecho ungueal, o la evaluación de los pliegues ungueales con dermatoscopio de luz polarizada, ofrece información vital:

- **DM-MDA5:** Presencia de megacapilares, densidad capilar severamente disminuida (áreas avasculares generalizadas) y microhemorragias difusas con formación de trombos. Es un patrón de neovascularización aberrante extremo, frecuentemente más severo que en la esclerodermia.

Diagnóstico Histopatológico

La biopsia de piel es imprescindible, debiendo obtenerse mediante técnica de sacabocados (punch) profunda o biopsia excisional en paniculitis:

- **VEXAS:** Histológicamente pleomórfico. Puede mostrar vasculitis leucocitoclástica, infiltrados perivasculares linfocíticos densos, o característicamente un infiltrado neutrofilico dérmico denso sin vasculitis franca (Sweet-like). El estándar de oro diagnóstico complementario es el aspirado de médula ósea que evidencia vacuolas patognomónicas en células precursoras mieloides y eritroides.
- **DM-MDA5:** Dermatitis de interfase liquenoide o vacuolar con intensa mucinosis dérmica, pero a diferencia de la DM clásica, se observa una marcada vasculopatía de pequeños vasos dérmicos con microtrombos de fibrina e isquemia epidérmica superficial.

Diagnóstico Diferencial

La precisión diagnóstica requiere descartar etiologías miméticas:

- **Síndrome de Sweet clásico vs. VEXAS:** El síndrome de Sweet suele ser idiopático o asociado a neoplasias hematológicas clásicas y responde bien a corticoides cortos. El

- VEXAS es crónico, corticodependiente y cursa con condritis y macrocitosis refractaria.
- **Lupus Eritematoso Sistémico (LES) vs. DM-MDA5:** Las lesiones de la DM-MDA5 respetan los espacios interarticulares en el dorso de la mano y comprometen las falanges distales, mientras que en el LES las lesiones asientan habitualmente en los espacios interarticulares.
 - **Poliarteritis Nodosa (PAN) vs. SAVI/ Interferonopatías:** La PAN cursa con nódulos subcutáneos inflamatorios en trayectos arteriales; las interferonopatías presentan vasculopatía necrosante distal (isquemia seca) por hiperproducción local de interferón.

Tratamiento

El manejo de estas entidades requiere un enfoque inmunosupresor rápido, escalonado y a menudo multidisciplinario.

Opciones de primera línea

- **Corticosteroides Sistémicos:** Continúan siendo la piedra angular inicial. En brotes agudos de VEXAS o DM-MDA5, se inician bolos de metilprednisolona (500–1000 mg/día por 3 días) seguidos de prednisona oral a dosis de 1 mg/kg/día. Sin embargo, su uso crónico conlleva morbilidad significativa.

Alternativas terapéuticas (Ahorrradores de esteroides)

- Metotrexato (15-25 mg/semana) o Micofenolato de Mofetilo (2-3 g/día) son empleados empíricamente para consolidar la remisión en DM-MDA5, aunque en casos pulmonares progresivos son insuficientes por sí solos (Brown & Lee, 2021).
- **Inmunoglobulina Intravenosa (IGIV):** Efectiva como adyuvante en dermatomiositis severa y en las miopatías necrosantes autoinmunes para rápido control de la toxicidad cutánea y muscular.

Nuevas terapias basadas en evidencia

El avance en la comprensión fisiopatológica ha permitido el reposicionamiento de fármacos dirigidos (Frere et al., 2023):

- **Inhibidores de la JAK Quinasa (JAKi):** Al inhibir la vía JAK/STAT, bloquean eficazmente la señalización del interferón tipo I. Fármacos como **Tofacitinib, Baricitinib**

y **Ruxolitinib** son ahora considerados terapias de elección en SAVI, otras interferonopatías y están emergiendo como el tratamiento médico más efectivo para el componente cutáneo y reumatológico del Síndrome VEXAS (Zhao et al., 2022).

- **Rituximab:** Anticuerpo monoclonal anti-CD20. Es mandatorio en pacientes con DM-MDA5 y enfermedad pulmonar intersticial, logrando depletar las células B productoras del autoanticuerpo.
- **Inhibidores de Interleucinas (Anakinra, Canakinumab, Tocilizumab):** Han mostrado eficacia variable en las manifestaciones autoinflamatorias (síndrome tipo Sweet, condritis) del VEXAS (Maronese et al., 2022).
- **Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas:** Considerado actualmente como la única terapia curativa potencial para el Síndrome VEXAS progresivo con falla medular.

Manejo en poblaciones especiales

- **Pacientes Oncológicos (Toxicidad por ICI):** En toxicidades grado 1-2, se priorizan corticoides tópicos de alta potencia, continuando la inmunoterapia. En toxicidades grado 3-4 (penfigoide bulloso extenso, Stevens-Johnson-like), se suspende definitivamente el ICI, iniciando corticoides sistémicos y terapia biológica (ej. Dupilumab o Rituximab según el fenotipo).

Complicaciones

Las complicaciones no se limitan a la esfera dermatológica y determinan el pronóstico:

1. **Enfermedad Pulmonar Intersticial Rápidamente Progresiva (EPIRP):** Ocurre hasta en un 60-80% de los pacientes con anticuerpos anti-MDA5 positivos, pudiendo causar insuficiencia respiratoria fatal en menos de 3 meses si no se trata agresivamente.
2. **Mielodisplasia y Falla Medular:** El VEXAS frecuentemente evoluciona a síndrome mielodisplásico severo o leucemias agudas.

- 3. Infecciones Oportunistas:** Como resultado de la inmunosupresión profunda yatrogénica (necesaria para el control de la tormenta autoinmune), el riesgo de neumocistosis (*Pneumocystis jirovecii*), aspergilosis y reactivaciones virales (citomegalovirus) es crítico.

Pronóstico

El pronóstico de las patologías autoinmunes emergentes ha mejorado con la identificación temprana, pero sigue siendo reservado.

- En la **DM-MDA5**, la supervivencia a los 6 meses dependía anteriormente de la aparición de EPIRP (mortalidad >40%). Hoy en día, el uso temprano de triple terapia (Corticoide + Tacrolimus/Micofenolato + Rituximab/Ciclofosfamida) ha modificado sustancialmente esta curva.
- En el **Síndrome VEXAS**, la mortalidad reportada en las cohortes iniciales era cercana al 40% a los 5 años del inicio de los síntomas, impulsada por infecciones graves, trombosis sistémica y falla medular progresiva.

Puntos clave para la práctica clínica

- Toda aparición aguda de nódulos, placas neutrofilicas refractarias o condritis recurrente en varones mayores de 50 años debe ser investigada obligatoriamente para descartar mutaciones en *UBA1* (Síndrome VEXAS).
- Las úlceras cutáneas de aparición súbita, la necrosis digital y las pápulas palmares en un paciente con signos de dermatomiositis son "banderas rojas" que obligan a solicitar serología anti-MDA5 y una tomografía pulmonar de alta resolución urgente.
- El estudio histopatológico no debe limitarse a la búsqueda de vasculitis clásicas; la vacuolización en neutrófilos e histiocitos dérmicos puede ser la primera pista de VEXAS.
- Las toxicidades cutáneas inducidas por inmunoterapia oncológica (ICI) a menudo preceden a reacciones autoinmunes en órganos vitales (neumonitis, colitis); la dermatología juega un rol profiláctico clave en la supervivencia oncológica.

- El bloqueo de la vía JAK/STAT se perfila como la intervención terapéutica más prometedora para patologías con base patogénica en la hiperproducción de interferón.

Bibliografía

1. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. 2020. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *New England Journal of Medicine*. 383: 2628–2638.
2. Brown P, Lee T. 2021. *Clinical Dermatology: Diagnosis and Management*. 5ª edición. Editorial Médica.
3. Collins M, Michot JM, Danlos FX, et al. 2023. Cutaneous adverse events of targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *The Lancet Oncology*. 24(1): e34–e46.
4. De Langhe E, Bossuyt X, Wuyts WA, et al. 2018. Dermatomyositis: new insights in autoantibodies and clinical phenotypes. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 32(6): 783–798.
5. Ferrada MA, Sikora KA, Luo Y, et al. 2021. Somatic Mutations in UBA1 Define a Distinct Subset of Relapsing Polychondritis Patients With VEXAS. *Arthritis & Rheumatology*. 73(10): 1886–1895.
6. Frere J, Belot A, Georgin-Lavialle S, et al. 2023. Targeted therapies in autoinflammatory syndromes. *Journal of Autoimmunity*. 135: 102995.
7. Gehlhausen JR, Straus AR, Kelley HE, et al. 2021. Cutaneous manifestations of VEXAS syndrome. *The Journal of Rheumatology*. 48(11): 1735–1736.
8. Georgin-Lavialle S, Terrier B, Guedes M, et al. 2022. VEXAS syndrome: a new paradigm in adult-onset autoinflammatory diseases. *Current Opinion in Rheumatology*. 34(2): 101–107.
9. Goulabchand R, Hafid J, Lukas C, et al. 2020. Interferonopathies: a new spectrum of autoinflammatory diseases. *European Journal of Internal Medicine*. 72: 12–20.
10. Kurtzman DJB, Vleugels FR. 2018. Anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) dermatomyositis: A concise review with an emphasis on distinctive clinical features.

- Journal of the American Academy of Dermatology. 78(4): 776–785.
11. Maronese CA, Moltrasio C, Genovese G, et al. 2022. Dermatological manifestations of autoinflammatory diseases: a comprehensive review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 63(1): 110–129.
 12. Muntyanu A, Qiao C, Fruchter R, et al. 2021. Dermatologic manifestations of VEXAS syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 85(5): 1148–1155.
 13. Okiyama N, Fujimoto M. 2019. Cutaneous manifestations of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) dermatomyositis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 37(6): 120–128.
 14. Sato S, Kuwana M. 2021. Autoantibodies to melanoma differentiation-associated gene 5 in dermatomyositis. *Current Opinion in Rheumatology*. 33(6): 542–549.
 15. Sibaud V. 2018. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors. *American Journal of Clinical Dermatology*. 19(3): 345–361.
 16. Zhao Z, Zhang Y, Li H, et al. 2022. The role of JAK inhibitors in the treatment of dermatomyositis. *Autoimmunity Reviews*. 21(10): 103162.

El Microbioma Cutáneo: Nuevas estrategias terapéuticas basadas en la restauración de la barrera biológica de la piel

Karolina Brigitte Santamaria Rea

Resumen

El ecosistema cutáneo humano está colonizado por una comunidad diversa de microorganismos (bacterias, hongos, virus y ácaros) que en su conjunto conforman el microbioma cutáneo. Tradicionalmente, la dermatología ha centrado sus esfuerzos terapéuticos en la erradicación de patógenos; sin embargo, en la última década se ha consolidado el concepto de la "barrera biológica" de la piel como un elemento simbiótico fundamental para la inmunomodulación, la defensa antimicrobiana y la homeostasis epitelial. La alteración de este equilibrio, conocida como disbiosis, es un factor patogénico central en dermatosis inflamatorias crónicas como la dermatitis atópica, el acné vulgar, la rosácea y la dermatitis seborreica. Este capítulo revisa de forma exhaustiva la epidemiología, fisiopatología y manifestaciones clínicas de la disbiosis cutánea. Además, profundiza en las nuevas estrategias terapéuticas orientadas a la restauración del microbioma (prebióticos, probióticos, postbióticos, bacteriófagos y trasplante de microbioma), marcando un cambio de paradigma desde la antibioterapia de amplio espectro hacia la modulación ecológica de precisión.

Introducción

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano y actúa como la principal interfaz física, química e inmunológica con el medio ambiente exterior. Históricamente, la integridad de la piel se ha definido en función de su barrera física (el estrato córneo y las uniones celulares) y su barrera química (el manto ácido y los lípidos epidérmicos). No obstante, investigaciones recientes mediante

secuenciación genómica han revelado una tercera dimensión crítica: la barrera biológica o microbioma cutáneo.

El microbioma cutáneo se define como el genoma colectivo del conjunto de microorganismos que residen en la piel, incluyendo bacterias, hongos (micobioma), virus (viroma) y artrópodos como *Demodex*. En condiciones fisiológicas, estos microorganismos no son meros "pasajeros", sino simbioses activos que procesan proteínas epidérmicas, ácidos grasos libres y sebo, interactuando de forma continua con el sistema inmunológico innato y adaptativo del huésped. El objetivo terapéutico actual en dermatología ha evolucionado de la simple esterilización cutánea hacia la modulación activa y la restauración de este ecosistema.

Epidemiología

La composición del microbioma cutáneo varía drásticamente dependiendo de la topografía, la humedad, la temperatura y la densidad de glándulas sebáceas de las diferentes regiones del cuerpo. La topografía cutánea se divide clásicamente en tres microambientes principales:

1. **Áreas sebáceas** (frente, pliegues alares, región retroauricular, espalda): Predominan las especies lipofílicas, siendo *Cutibacterium acnes* (anteriormente *Propionibacterium acnes*) la bacteria dominante, seguida de hongos del género *Malassezia*.
2. **Áreas húmedas** (axilas, pliegue inguinal, pliegue interglúteo, fosas nasales): Caracterizadas por una mayor humedad y temperatura, favorecen el crecimiento de bacterias como *Corynebacterium* spp. y *Staphylococcus* spp. (especialmente *S. epidermidis* y *S. hominis*).
3. **Áreas secas** (antebrazos, glúteos, manos): Presentan la mayor diversidad microbiana global, con una mezcla de *Beta*proteobacteria, *Corynebacterium* y *Staphylococcus*.

La prevalencia de enfermedades mediadas por disbiosis es sumamente alta en la práctica general. Por ejemplo, en la dermatitis atópica (DA), se ha documentado que hasta el 90% de los pacientes colonizados presentan una sobreabundancia de *Staphylococcus aureus* durante las exacerbaciones.

Tabla 1. Distribución topográfica del microbioma bacteriano y fúngico dominante

Microambiente	Zonas anatómicas principales	Bacterias predominantes	Hongos predominantes
Sebáceo	Cara, tórax, dorso, retroauricular	Cutibacterium spp.	Malassezia restricta, M. globosa
Húmedo	Axilas, ingles, pliegues, ombligo	Corynebacterium spp., Staphylococcus spp.	Malassezia spp.
Seco	Antebrazos, piernas, manos	Proteobacteria, Bacteroidetes, Staphylococcus spp.	Alta diversidad fúngica

Fisiopatología

El estado de normobiosis (equilibrio saludable) cutánea mantiene a los patógenos a raya mediante tres mecanismos fundamentales:

- 1. Exclusión competitiva:** Los comensales consumen los nutrientes disponibles e impiden la adhesión física de patógenos a los queratinocitos.

2. **Producción de sustancias antimicrobianas:** Cepas comensales de *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus hominis* producen péptidos antimicrobianos (PAMs) que inhiben selectivamente el crecimiento de *S. aureus*.
3. **Inmunomodulación:** El microbioma interactúa con los receptores tipo Toll (TLR) en los queratinocitos y células dendríticas. *S. epidermidis*, por ejemplo, induce la producción de células T reguladoras (Treg) específicas en la piel, promoviendo la tolerancia inmunológica y frenando la inflamación.

La **disbiosis** ocurre cuando este equilibrio se quiebra. En la dermatitis atópica, los defectos genéticos en la filagrina y la disminución de ceramidas elevan el pH cutáneo, un ambiente hostil para comensales protectores y favorable para *S. aureus*. Este patógeno secreta proteasas y toxinas (como la toxina alfa) que destruyen aún más la barrera epidérmica y desencadenan inflamación mediada por Th2.

En el acné vulgar, el problema no es únicamente la sobrepoblación de *C. acnes*, sino un desequilibrio entre sus filotipos. Los filotipos IA1 están asociados con acné inflamatorio, mientras que el filotipo II está asociado con piel sana, indicando que la pérdida de diversidad de cepas intralesionales, mediada por alteraciones cualitativas del sebo, gatilla la respuesta del inflamasoma NLRP3.

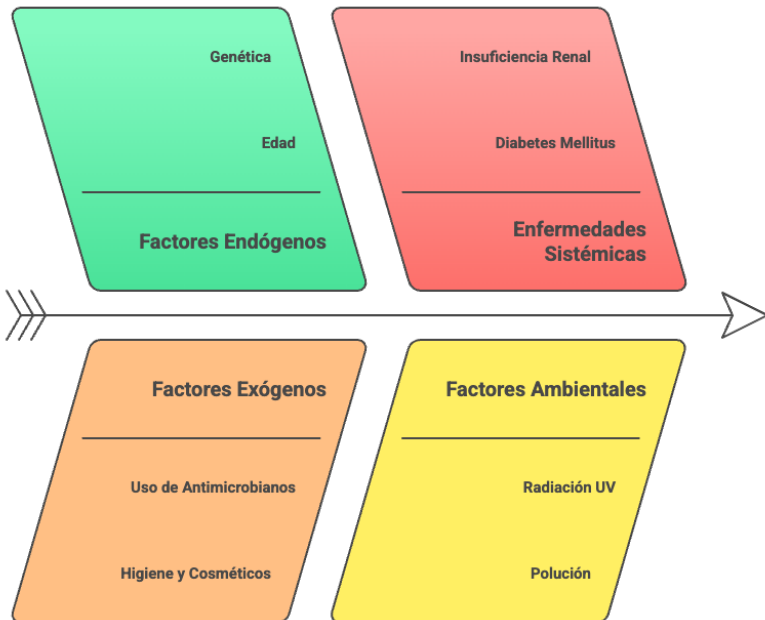
Factores de riesgo

La composición del microbioma es altamente plástica y puede verse alterada por una interacción compleja de factores endógenos y exógenos.

- Factores endógenos (intrínsecos):
- **Edad:** Los neonatos adquieren su microbioma durante el parto (vaginal frente a cesárea). En la pubertad, el pico de andrógenos estimula el sebo, favoreciendo el auge de *C. acnes* y *Malassezia*. En la senectud, la caída del sebo y la xerosis alteran drásticamente estas poblaciones.
- **Genética:** Mutaciones en genes de barrera (SPINK5, FLG) o genes inmunológicos que alteran el microambiente cutáneo.

- **Enfermedades sistémicas:** Diabetes mellitus o insuficiencia renal, que modifican el pH y la excreción de metabolitos cutáneos.
- Factores exógenos (extrínsecos):
- **Uso indiscriminado de antimicrobianos:** Tanto tópicos como sistémicos, que erradican cepas comensales protectoras y favorecen resistencias.
- **Higiene y cosméticos:** Jabones con pH alcalino (superior a 5.5) destruyen el manto ácido protector, reduciendo la diversidad microbiana. Conservantes en formulaciones cosméticas pueden actuar como bactericidas no selectivos.
- **Factores ambientales:** Radiación ultravioleta, polución (que oxida el escualeno) y variaciones climáticas extremas.

Factores que Afectan la Composición del Microbioma Cutáneo



Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas derivadas de la disbiosis no se presentan como una "infección" clásica, sino como exacerbaciones de dermatosis inflamatorias crónicas.

- **Dermatitis Atópica:** Clínicamente se evidencia por eritema intenso, exudación (fase aguda), liquenificación (fase crónica) y prurito intratable. La aparición de costras melicéricas suele indicar una colonización crítica o superinfección por *S. aureus*.
- **Acné Vulgar:** Se manifiesta como comedones, pápulas inflamatorias, pústulas y nódulos en áreas seboreicas. La inflamación profunda se correlaciona con la hiperproliferación de filotipos patógenos de *C. acnes*.
- **Rosácea:** Eritema centrofacial, telangiectasias y lesiones papulopustulosas. Clínicamente se relaciona con una carga anormal de ácaros *Demodex folliculorum* y la bacteria comensal de este ácaro, *Bacillus oleronius*, que desencadenan una hiperactividad del sistema inmune innato (TLR2 y catelicidina LL-37).
- **Dermatitis Seborreica:** Placas eritemato-descamativas con escamas untuosas en áreas ricas en sebo. Directamente relacionada con una disbiosis del microbioma, específicamente la transición micelial de especies de *Malassezia*.

Diagnóstico

Diagnóstico Clínico

El diagnóstico de una dermatosis mediada por disbiosis es eminentemente clínico. El médico debe sospechar de una alteración severa del microbioma ante brotes recalcitrantes de dermatitis atópica, acné resistente a terapias habituales o rosácea papulopustulosa severa. Los signos clínicos de pérdida de la barrera (xerosis extrema, fisuración, pH cutáneo alcalino medible con tiras reactivas de piel) son orientativos.

Diagnóstico Dermatoscópico

La dermatoscopia, aunque no visualiza bacterias, permite identificar signos indirectos de disbiosis y daño folicular. En la rosácea, la presencia de "colas de Demodex" (estructuras translúcidas en los

ostium foliculares) y escamas foliculares perifoliculares indican una sobrepoblación del ácaro. En la dermatitis atópica, revela vasos puntiformes consistentes con inflamación y microcostras serohemáticas por el prurito y la citotoxicidad estafilocócica.

Diagnóstico Histopatológico y Microbiológico Avanzado

- **Cultivo tradicional:** Tiene una utilidad muy limitada para evaluar el microbioma, ya que menos del 1% de las bacterias cutáneas son cultivables con métodos de rutina. Solo se indica para descartar superinfecciones agudas y antibiogramas.
- Secuenciación metagenómica (Estándar de Oro en investigación):
- **Secuenciación del gen ARNr 16S:** Permite identificar la taxonomía de las bacterias presentes (hasta nivel de género y especie).
- **Metagenómica Shotgun:** Secuencia todo el material genético de la muestra, permitiendo identificar bacterias, virus y hongos, además de proporcionar datos sobre las vías metabólicas y los genes de resistencia a los antimicrobianos.

Diagnóstico diferencial

El principal reto es diferenciar una disbiosis inflamatoria subyacente de una infección bacteriana, fúngica o viral primaria.

- **Impétigo bulloso o no bulloso vs. Dermatitis Atópica impetiginizada:** El impétigo suele presentarse en individuos con barrera previa intacta, mientras que la DA tiene un historial de eccema crónico.
- **Foliculitis por *Pityrosporum (Malassezia)* o Gram negativos vs. Acné vulgar:** La foliculitis suele ser monomorfa y muy pruriginosa, careciendo de comedones, mientras que el acné es polimorfo.
- **Lupus eritematoso sistémico (lesiones cutáneas subagudas) vs. Rosácea:** Requiere distinción clínica, inmunológica (ANA, Anti-Ro) y, a veces, biopsia para descartar fotodermatosis autoinmunes frente a inflamación mediada por el microbioma.

Tratamiento

El enfoque terapéutico del microbioma cutáneo abandona el modelo de erradicación mediante antibióticos y adopta la modulación ecológica para restaurar la "normobiosis" y fortalecer la barrera.

Opciones de primera línea: Modulación prebiótica

La primera línea consiste en reparar el estrato córneo físico y modificar el microambiente químico para que sea favorable para los comensales.

- **Emolientes de última generación:** Actúan no solo como humectantes, sino que sus ingredientes (avena coloidal, niacinamida, ceramidas) funcionan como **prebióticos**, proporcionando nutrientes que favorecen el crecimiento selectivo de comensales como *S. epidermidis* (Lunjani et al., 2021).
- **Restauradores de pH:** Uso de syndets (detergentes sintéticos) y lociones con pH ligeramente ácido (4.5 - 5.5) para inhibir patógenos oportunistas como *S. aureus*.

Alternativas terapéuticas: Probióticos y Postbióticos

- **Postbióticos tópicos:** Son compuestos metabólicos derivados de bacterias inactivadas o sus lisados. Constituyen la estrategia más segura y ampliamente adoptada en dermatocósmética.
- Ejemplo: Lisados de *Vitreoscilla filiformis* cultivada en aguas termales, que han demostrado en ensayos clínicos reducir significativamente el prurito y la inflamación en pacientes con dermatitis atópica al estimular las células T reguladoras locales.
- Derivados de *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium longum* integrados en cremas emolientes.
- Probióticos tópicos (Bacterias vivas):
- Terapias experimentales pero con fuerte base clínica. La aplicación tópica de cepas de *Nitrosomonas eutropha* (bacterias oxidadoras de amoníaco) reduce el pH y mejora el eccema.

Nuevas terapias basadas en evidencia

1. **Trasplante de microbioma cutáneo (Skin Microbiome Transplantation - SMT):** Consiste en recolectar bacterias comensales protectoras de una zona sana

o de un donante e inocularlas en lesiones. Estudios recientes han trasplantado con éxito *Roseomonas mucosa* aislada de piel sana en pacientes con dermatitis atópica, observándose una reducción clínica de las lesiones sin efectos adversos severos. De igual modo, cepas de *S. hominis* con capacidad comprobada para producir PAMs contra *S. aureus* están siendo evaluadas en formulaciones magistrales.

2. **Terapia con Bacteriófagos:** Uso de virus que infectan y destruyen bacterias específicas sin afectar al resto del microbioma. Existen ensayos clínicos en fase avanzada para usar bacteriófagos específicos contra *C. acnes* y cepas resistentes de *S. aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.
3. **Modulación del Eje Intestino-Piel:** La suplementación oral con probióticos (p. ej., *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Bifidobacterium animalis*) en embarazadas y lactantes ha demostrado reducir la incidencia de dermatitis atópica infantil temprana mediante la inmunomodulación sistémica, demostrando la interconexión entre la diversidad del microbioma intestinal y la homeostasis cutánea.

Manejo en poblaciones especiales

- **Neonatos:** Evitar el uso de jabones antisépticos o baños excesivos en los primeros meses de vida, permitiendo el asentamiento de un microbioma diverso. Emplear emolientes de forma preventiva en neonatos con riesgo genético de atopia.
- **Pacientes geriátricos:** Tienen una barrera cutánea adelgazada, menos sebo y un pH más alto. El uso de postbióticos emolientes es preferible a los corticosteroides tópicos prolongados para el prurito senil y la xerosis.
- **Pacientes con acné recalcitrante:** Limitar el uso de antibióticos sistémicos y tópicos (clindamicina, eritromicina) a períodos cortos (máximo 3-4 meses) combinados siempre con peróxido de benzoilo, para prevenir la selección de clones resistentes y la destrucción a largo plazo del ecosistema microbiano.

Tabla 2. Resumen de estrategias terapéuticas moduladoras del microbioma

Estrategia	Definición	Mecanismo de acción	Ejemplo Clínico
Prebióticos	Sustratos no viables que nutren comensales	Favorecen el crecimiento de microbiota beneficiosa local.	Extracto de avena coloidal, glucomanos, oligosacáridos tópicos.
Probióticos	Microorganismos vivos	Modulación directa, competencia, producción de PAMs.	Aplicación tópica de <i>Roseomonas mucosa</i> o <i>S. epidermidis</i> .
Postbióticos	Compuestos metabólicos y lisados bacterianos	Inmunomodulación, reparación rápida de la barrera epitelial.	Lisado de <i>Vitreoscilla filiformis</i> en formulaciones para DA.

Fagoterapia	Virus líticos específicos de bacterias	Erradicación selectiva de patógenos sin alterar comensales.	Fagos anti- <i>C. acnes</i> para el acné inflamatorio crónico.
-------------	--	---	--

Complicaciones

Las complicaciones derivadas del manejo inadecuado del microbioma cutáneo y la disbiosis crónica incluyen:

- 1. Resistencia a los antimicrobianos (RAM):** Inducida por terapias antibióticas empíricas prolongadas. El microbioma cutáneo alterado funciona como un reservorio de genes de resistencia que pueden transmitirse horizontalmente.
- 2. Sobreinfecciones graves:** La colonización crónica por *S. aureus* puede derivar en celulitis, forunculosis, abscesos y, raramente, en bacteriemia secundaria a través de soluciones de continuidad por rascado en pacientes atópicos.
- 3. Marcha Atópica:** La persistencia de la barrera cutánea abierta debido a una disbiosis crónica permite la sensibilización alérgica epicutánea profunda, progresando a asma y rinitis alérgica.

Pronóstico

El pronóstico a largo plazo de los pacientes con dermatosis inflamatorias mejora drásticamente cuando el tratamiento se orienta hacia el microbioma. La corrección de la disbiosis reduce la dependencia de corticosteroides tópicos y sistémicos, disminuyendo sus efectos secundarios. Con el advenimiento de tratamientos como los postbióticos y los trasplantes de microbioma, la frecuencia e intensidad de los brotes de DA, acné y rosácea se logran controlar eficientemente, extendiendo los periodos de remisión de manera sostenida.

Puntos clave para la práctica clínica

- El microbioma cutáneo no es un conjunto pasivo de bacterias, sino un órgano activo, crucial para la defensa antimicrobiana y la tolerancia inmunológica.
- La disbiosis —y no simplemente la "infección"— es el motor fisiopatológico de la dermatitis atópica (*S. aureus*), el acné vulgar (filotipos de *C. acnes*) y la rosácea (*Demodex*).
- El uso de antibióticos tópicos de amplio espectro debe racionalizarse drásticamente para prevenir la disbiosis iatrogénica y las resistencias bacterianas.
- El pH cutáneo es crítico: los jabones alcalinos destruyen el microbioma protector; se deben recomendar limpiadores tipo "syndet" con pH ácido (4.5-5.5).
- La nueva frontera terapéutica incluye prebióticos (nutrientes para comensales), postbióticos (lisados beneficiosos) y, en el horizonte de la práctica, probióticos tópicos vivos y terapias con bacteriófagos de precisión.
- La hidratación con emolientes especializados actúa terapéuticamente reparando la barrera física, lo que constituye el primer paso para la reconstitución de la barrera biológica.

Bibliografía

1. Baldassarre ME, Palladino V, Amoruso A, et al. 2020. Rationale of probiotic supplementation for the management of atopic dermatitis in infancy. *International Journal of Molecular Sciences*. 21(24): 9693.
2. Bjerre RD, Bandier J, Skov L, Engstrand L, Johansen JD. 2019. The role of the skin microbiome in inflammatory skin diseases: A systematic review. *Journal of Investigative Dermatology*. 139(12): 2696-2708.
3. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. 2018. The human skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*. 16(3): 143-155.
4. Callewaert C, Knödseder N, Karoglan A, et al. 2021. Skin microbiome transplantation and manipulation: Current state of the art. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 19: 624-631.

5. Chen YE, Fischbach MA, Belkaid Y. 2018. Skin microbiota-host interactions. *Nature*. 553(7689): 427-436.
6. Dréno B, Araviiskaia E, Berardesca E, et al. 2018. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 32(12): 2026-2040.
7. Hazarika N. 2021. Acne vulgaris: new evidence in pathogenesis and future modalities of treatment. *Journal of Dermatological Treatment*. 32(3): 277-285.
8. Heng AHS, Say YH, Sio YY, Ng YT, et al. 2021. Gene variants associated with the skin microbiome in atopic dermatitis. *Allergy*. 76(5): 1416-1431.
9. Lee SY, Lee E, Park YM, Hong SJ. 2018. Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 10(4): 354-362.
10. Lunjani N, Ahearn-Ford S, Drozdenko G, et al. 2021. Microbiome and skin biology. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 21(4): 356-363.
11. Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, et al. 2018. First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI Insight*. 3(9): e120608.
12. Nakatsuji T, Gallo RL. 2019. Dermatological therapy by targeted microbiome modulation. *Journal of Investigative Dermatology*. 139(1): 11-18.
13. O'Neill CA, Monteleone G, McLaughlin JT, Paus R. 2020. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *BioEssays*. 42(1): 1900088.
14. Paller AS, Kong HH, Seed P, et al. 2019. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 143(1): 26-35.
15. Rusu A, Nae C, Oancea A, et al. 2022. Postbiotics in Dermatology: A New Frontier. *Cosmetics*. 9(4): 74.

Inteligencia Artificial y Tele dermatología: Herramientas de Diagnóstico por Imagen para la Detección Precoz de Carcinomas

Paula Andrea Toledo Ulloa

Resumen

El cáncer de piel no melanoma, fundamentalmente el carcinoma basocelular (CBC) y el carcinoma espinocelular (CEC), representa la neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial. Su creciente incidencia ha saturado los sistemas de salud, demandando estrategias de triaje y diagnóstico más eficientes. Este capítulo aborda la integración de la Tele dermatología y la Inteligencia Artificial (IA) basada en Redes Neuronales Convolucionales (CNN) como herramientas críticas para la detección precoz de carcinomas cutáneos. Se analiza la epidemiología, la base fisiopatológica de las manifestaciones visuales captadas por sistemas digitales, los algoritmos de diagnóstico por imagen, y cómo estas tecnologías modifican el paradigma terapéutico, mejorando el pronóstico y facilitando el acceso a poblaciones vulnerables.

Introducción

La dermatología es una especialidad eminentemente visual, lo que la posiciona a la vanguardia de la innovación en telemedicina y análisis de imágenes por computadora. Históricamente, el diagnóstico de los carcinomas cutáneos dependía exclusivamente de la presencialidad, el ojo clínico experto y la dermatoscopia tradicional. En la actualidad, la Tele dermatología (especialmente en su modalidad de almacenamiento y envío o *store-and-forward*) y la Inteligencia Artificial han irrumpido como pilares transformadores. Las herramientas algorítmicas no buscan reemplazar al médico, sino aumentar su capacidad diagnóstica, reducir la variabilidad interobservador y optimizar los tiempos de derivación quirúrgica en un entorno donde la detección temprana dicta la morbilidad quirúrgica.

Epidemiología

Los carcinomas queratinocíticos (BCC y SCC) constituyen más del 90% de todos los cánceres de piel. Su incidencia global aumenta a un ritmo del 3% al 8% anual, impulsada por el envejecimiento poblacional y la exposición acumulada a la radiación ultravioleta. Paralelamente, la adopción de la Teledermatología ha experimentado un crecimiento exponencial, catalizado drásticamente tras la pandemia de COVID-19. Estudios recientes indican que los sistemas de teledermatología con asistencia de IA para triaje de lesiones sospechosas logran reducir las consultas presenciales innecesarias en un 30% a 50%, permitiendo priorizar quirúrgicamente los carcinomas confirmados algorítmicamente.

Fisiopatología

La fisiopatología del carcinoma cutáneo está íntimamente ligada a la alteración del ADN de los queratinocitos epidérmicos por la radiación UV. En el contexto de la IA y el diagnóstico por imagen, la fisiopatología se traduce en píxeles y patrones morfométricos:

- **Carcinoma Basocelular:** La proliferación de células basaloideas estromodependientes genera una retracción del estroma y neoangiogénesis. Los algoritmos de IA son entrenados para identificar los correlatos macroscópicos y dermatoscópicos de este proceso celular: nidos ovoides azul-gris, vasos arborizantes (reflejo de la angiogénesis tumoral) y ulceración.
- **Carcinoma Espinocelular:** La atipia queratinocítica de la capa espinosa produce una hiperqueratosis y paraqueratosis acelerada. Las redes neuronales identifican la fisiopatología de la queratinización anómala mediante la detección de vasos en horquilla, halos blancos perilesionales y masas de queratina central.

Factores de riesgo

Existen dos categorías de factores de riesgo en este ámbito: los inherentes al paciente y los inherentes a la tecnología.

Factores de riesgo clínicos para el desarrollo de carcinomas:

- Exposición a radiación UV crónica y quemaduras solares en la infancia.
- Fenotipos cutáneos claros (Fototipos I y II de Fitzpatrick).
- Inmunosupresión (ej. receptores de trasplante de órganos sólidos).

Factores de riesgo/limitaciones para el diagnóstico por IA:

- **Calidad de la imagen:** Iluminación deficiente, desenfoque o presencia de vello reducen drásticamente el valor predictivo positivo del algoritmo.
- **Sesgo de entrenamiento (Bias):** Algoritmos entrenados predominantemente con imágenes de piel clara presentan menor sensibilidad en la detección de carcinomas en fototipos oscuros (V y VI).

Manifestaciones clínicas

Las redes neuronales evalúan las mismas manifestaciones clínicas que el dermatólogo, pero a través de la extracción de características de alto nivel.

- **CBC Nodular/Ulcerado:** Pápula o nódulo perlado, bordes translúcidos, telangiectasias superficiales, con o sin costra hemática central.
- **CBC Superficial:** Placa eritematosa, ligeramente descamativa, de crecimiento lento, frecuentemente confundida por sistemas automáticos con eccema o psoriasis si no se añade dermatoscopia.
- **CEC:** Pápula, nódulo o placa hiperqueratótica, adherente, indurada, con base eritematosa y rápido crecimiento.

Diagnóstico

El diagnóstico integral se estructura en una cascada tecnológica y clínica.

Diagnóstico clínico (Vía Tele dermatología)

Se utiliza predominantemente la tele dermatología asíncrona. El médico de atención primaria captura imágenes macroscópicas y las envía a través de plataformas seguras (encriptación de extremo a extremo). La plataforma aplica un triaje inicial evaluando asimetría, bordes, color y evolución de la lesión queratósica o nodular.

Diagnóstico dermatoscópico (Teledermatoscopia + IA)

Es el núcleo de la precisión actual. La incorporación de dermatoscopios acoplados a teléfonos inteligentes permite enviar imágenes con luz polarizada. Las Redes Neuronales Convolucionales (CNN) segmentan la imagen, extraen mapas de características (Feature Maps) y emiten una probabilidad de malignidad. Los sistemas actuales alcanzan una sensibilidad >90% para carcinomas, a menudo superando a médicos generales y equiparándose a dermatólogos expertos en condiciones controladas.

Diagnóstico histopatológico

A nivel histológico, la Patología Digital y la IA (*Whole Slide Imaging - WSI*) están automatizando la identificación de márgenes tumorales en cirugías micrográficas de Mohs, identificando nidos basaloides residuales con alta precisión.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial es el mayor desafío para los sistemas de IA. La máquina debe discriminar los carcinomas de:

- **Melanoma amelanótico:** Frecuentemente confundido con CBC nodular ulcerado.
- **Queratosis seborreica:** El "gran simulador" dermatológico. Los algoritmos avanzados han mejorado la detección de pseudoquistes de milia y tapones córneos para descartar malignidad.
- **Queratosis actínica (QA):** Precursor del CEC. La IA tiene dificultades para establecer el límite exacto donde una QA hipertrófica se transforma en un CEC invasivo (*in continuum* patológico).

Tabla 1. Comparativa de Modalidades Diagnósticas en Carcinomas Cutáneos

Modalidad	Sensibilidad	Especificidad	Ventaja Principal	Limitación Principal
Evaluación Clínica Presencial	Alta	Moderada	Evaluación de textura e induración táctil	Dependiente de la experiencia
Teledermatología Macro	Moderada	Baja	Accesibilidad inmediata y triaje	Falta de detalle subestructural
Teledermatoscopia + IA	Muy Alta	Alta	Estandarización y detección precoz	Sesgo de fototipo y falsos positivos
Histopatología	Gold Standard	Gold Standard	Confirmación celular y márgenes	Invasiva, tiempo de procesamiento

Tratamiento

La integración de la telemedicina y la IA no sustituye el bisturí, pero optimiza el manejo terapéutico:

- **Opciones de primera línea:** La derivación temprana guiada por IA prioriza la escisión quirúrgica con márgenes clínicos de 4-6 mm para carcinomas invasivos. La telemedicina reduce el tiempo desde la detección hasta la escisión.
- **Alternativas terapéuticas:** Para carcinomas superficiales (ej. CBC superficial), la teledermatología permite monitorizar la respuesta a tratamientos tópicos (Imiquimod 5% o 5-Fluorouracilo) mediante el envío semanal de imágenes por parte del paciente, evaluando la fase inflamatoria y resolutive sin visitas presenciales.
- **Nuevas terapias basadas en evidencia:** Algoritmos emergentes están evaluando macrofotografías seriadas de pacientes con carcinomas localmente avanzados en tratamiento con inhibidores de la vía Hedgehog (Sonidegib, Vismodegib) o inmunoterapia (Cemiplimab), cuantificando la reducción del volumen tumoral de forma automatizada.
- **Manejo en poblaciones especiales:** En pacientes geriátricos, postrados o en áreas rurales extremas, la teledermatología es el estándar de oro para decidir si una lesión requiere intervención paliativa, curativa o actitud expectante, evitando traslados traumáticos e innecesarios.

Complicaciones

- **Complicaciones del Carcinoma:** Destrucción tisular local, invasión perineural, metástasis ganglionar (principalmente en CEC de alto riesgo).
- **Complicaciones del Diagnóstico por IA:** La "fatiga de alertas" debida a falsos positivos genera biopsias innecesarias y ansiedad en el paciente. Por el contrario, un falso negativo de la IA por artefactos en la imagen (ej. una burbuja en el líquido de inmersión) puede retrasar el tratamiento de un carcinoma agresivo, derivando en responsabilidad médico-legal.

Complicaciones del Carcinoma y el Diagnóstico por IA

Complicaciones del Carcinoma

Destrucción tisular local

Invasión Perineural

Invasión de nervios

Metástasis Ganglionar

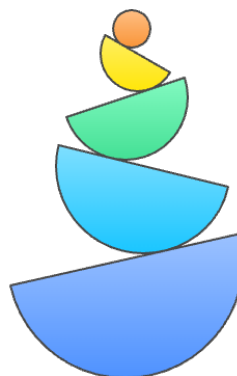
Metástasis a ganglios linfáticos

Fatiga de Alertas

Falsos positivos generan ansiedad

Falsos Negativos

Retrasa el tratamiento de carcinomas



Pronóstico

El pronóstico de los carcinomas cutáneos detectados precozmente roza el 99% de supervivencia a los 5 años. La implementación de la tele dermatología con IA ha demostrado desplazar la curva epidemiológica hacia estadios tumorales más tempranos (T1) al momento del diagnóstico, minimizando la necesidad de cirugías reconstructivas complejas y reduciendo los costos globales al sistema sanitario.

Puntos clave para la práctica clínica

- La IA en dermatología no es autónoma; debe utilizarse como un sistema de apoyo a la decisión clínica (SADC) guiado por el criterio médico.
- La calidad de la imagen es el factor preanalítico más crítico. Una mala foto genera un mal diagnóstico algorítmico (*Garbage in, garbage out*).

- La teledermatología de triaje debe complementarse siempre con dermatoscopia digital para alcanzar la precisión necesaria en carcinomas.
- Los médicos deben ser conscientes de las limitaciones de la IA en fototipos de piel oscuros y en lesiones raras o no representadas en las bases de datos de entrenamiento.
- El futuro del tratamiento oncológico cutáneo radica en la monitorización terapéutica a distancia de carcinomas superficiales mediante dispositivos móviles en manos del paciente.

Bibliografía

1. Tschandl P, Rinner C, Apalla Z, et al. 2020. Human-computer collaboration for skin cancer recognition. *Nature Medicine*. 26: 1229–1234.
2. Janda M, Soyer HP. 2021. Teledermoscopy for skin cancer screening: The future is digital. *JAMA Dermatology*. 157: 58–66.
3. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. 2019. Deep learning in dermatology: Advances and challenges. *Nature Reviews Disease Primers*. 5: 1–14.
4. Kulkarni RW, Lee A, Smith T. 2023. Artificial Intelligence in Dermatology: A Clinical Practice Primer. *Journal of Clinical Medicine*. 12: 1245–1255.
5. Soyer HP, Richtig E. 2022. Teledermatology in the era of artificial intelligence. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 36: 10–12.
6. Navarrete-Dechent C, Dusza SW, Marghoob AA. 2020. Automated dermatological diagnosis: hype or reality? *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 111: 450–455.
7. Du-Harpur X, Coburn P, et al. 2020. What is AI? Applications of artificial intelligence to dermatology. *British Journal of Dermatology*. 183: 423–430.
8. Nelson CA, Perez L, et al. 2021. Impact of store-and-forward teledermatology on skin cancer diagnosis and triaging. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 84: 1052–1058.

9. Marneros A. 2021. Pathogenesis of Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma in the Digital Age. *Journal of Investigative Dermatology*. 141: 15–20.
10. Rotemberg V, Kurtansky N, et al. 2021. A patient-centric dataset of images and diagnosis for melanoma and skin carcinoma discovery. *GigaScience*. 10: 1–10.
11. Liopyris K, Gregoriou S, et al. 2022. Artificial Intelligence in Dermatology: Challenges, Bias, and Perspectives. *Dermatology and Therapy*. 12: 2653–2668.
12. Winkler JK, Fink C, Toberer F, et al. 2019. Recognition of non-melanoma skin cancer by a deep learning convolutional neural network. *European Journal of Cancer*. 122: 107–115.

Datos de Autores

María José González Palacios

Médico Universidad de Guayaquil

Lucas Baño Edwin Stalin

Médico Universidad de Guayaquil

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

Mery Pastora Burgos Ruiz

Médico General Estatal de Guayaquil

Médico

Karolina Brigitte Santamaria Rea

Médico Universidad de Guayaquil

Médico Consultorio Privado

Paula Andrea Toledo Ulloa

Médico Universidad Católica de Cuenca

Médico General en Funciones Hospitalarias Centro Clínico Quirúrgico Hospital del IESS Azogues

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: 978-9942-591-25-8

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.

