

Medicina CUTÁNEA

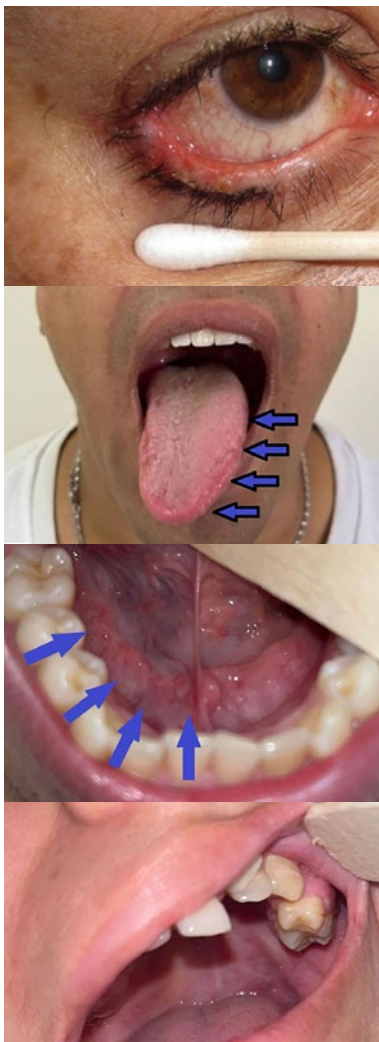
Ibero-Latino-Americana



ÓRGANO DE DIFUSIÓN DEL COLEGIO IBERO-LATINO-AMERICANO DE DERMATOLOGÍA

www.MedicinaCutanealLA.com

Volumen 54, No. 1, Enero-Abril 2026



EDITORIAL

- 1 **La inteligencia artificial en las revistas de dermatología**
Carlos García-Rementería

ARTÍCULO ORIGINAL

- 3 **Tratamiento del prurito crónico atópico mediante estimulación cerebral no invasiva**
Helena R. Camasmie, Adriane S. Manhães, Alessandra Sayao, Omar Lupi
y Egas Caparelli-Dáquer

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 11 **Optimización de la inmunoterapia mediante vacunas terapéuticas en el melanoma cutáneo: una revisión de ensayos clínicos**
Zeidy Y. Fernández-González, Ángel J. Solís-de la Hoya, Edgar E. Fernández-González,
Karen J. Serrano-González, Lizeth Montelongo-Cedillo, Gloria M. Sierra-Torres,
Raúl R. Ortega-Pérez, Beatriz A. Cayón-Figueroa y Sergio E. Isunza-Rocha

CASOS CLÍNICOS

- 21 **Manifestaciones orales en el síndrome de Parry-Romberg**
Joaquín Cotella, Sabrina Merenzon, Lola Kuperman-Wilder, Luciana Cabral-Campana
y Gabriela Bendjuia
- 29 **Serie de casos y consideraciones en el abordaje del carcinoma sebáceo: factores de alto riesgo clínicos e histopatológicos y propuesta de una guía para el reporte histopatológico**
Verónica Palacio-Aragón, María J. Sanchez-Zapata, Paula A. Dubeibe, Fernando Bulla-Alcalá
y Miguel Olmos-Pérez



PERMANYER
www.permanyer.com

Medicina CUTÁNEA

Ibero-Latino-Americana



e-ISSN: 1989-8932
Indexed in: DOAJ, MIAR;
Latindex (Catálogo 2.0), BIBLAT

ÓRGANO DE DIFUSION DEL COLEGIO IBERO-LATINO-AMERICANO DE DERMATOLOGÍA

www.MedicinaCutaneaIA.com

Volumen 54 - Número 1
Enero-Abril 2026

Comité Editorial

Editores Jefe

Maria Ivonne Arellano-Mendoza
Hospital General de México
Dr. Eduardo Liceaga,
Ciudad de México, México
Alba Cicero Casarrubias
Torre Médica Dalinde,
Ciudad de México, México
Carlos García Rementería
Dermatología Clínica y Quirúrgica, Southwestern Dermatology,
Oklahoma City, Oklahoma, E.E.U.U.

Comité editorial

Vicente García-Patos Briones
Hospital Universitario Vall d'Hebron,
Universidad Autónoma de Barcelona,
Barcelona, España

Jesús Gardeazábal García
Hospital Universitario Cruces,
Barakaldo, Bizkaia, España
Antonio Guilbert Vidal
Hospital de Granollers,
Granollers, España
Enrique Herrera Ceballos
Hospital Universitario Virgen de La Victoria,
Universidad de Málaga,
Málaga, España
Rosa M. Martí Laborda
Hospital Universitari Arnau de Vilanova
de Lleida, Universidad de Lleida,
Lleida, España
António A. Guerra Massa
Clínica dermatológica Dr. António Massa,
Porto, Portugal

José C. Moreno Giménez
Práctica Privada, Córdoba, España
Luis Puig Sanz
Hospital de La Santa Creu i Sant Pau,
Barcelona, España
Eduardo Silva-Lizama
Clínica Dermatológica, Facultad de Medicina, Universidad Mariano Gálvez,
Ciudad de Guatemala, Guatemala
Maria J. Tribó Boixareu
Hospital del Mar, Barcelona, España
Juan José Vilata Corell
Cliniderma S.L. Clínica de Dermatología y Venereología,
Valencia, España
Maria del C. Rodríguez-Cerdeira
Hospital Vithas Nuestra Sra. de Fátima,
Universidad de Vigo, CHUVI, Vigo, España

Comité Honorario

Mario Lecha
Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona,
España

Juan Ferrando
Práctica privada, Barcelona,
España

Julian Conejo Mir
Clínica de Dermatología Avanzada Dermagrup, Sevilla,
España

José María Mascaró
Hospital Clínic, Barcelona,
España

Comité Asesor

Argentina

Emilia N. Cohen Sabban
Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari,
Universidad de Buenos Aires,
Buenos Aires

Javier E. Consigli
Universidad Nacional de Córdoba
Universidad Católica de Córdoba,
Córdoba

Carlos F. Gatti
Instituto de Medicina Cutánea,
Buenos Aires

Patricia A. Troielli
Universidad de Buenos Aires,
Buenos Aires

Ana Kaminsky
Universidad de Buenos Aires,
Buenos Aires

Fernando M. Stengel
Buenos Aires Skin,
Buenos Aires

Margarita Larralde
Hospital Alemán Hospital Ramos Mejía,
Buenos Aires

Horacio Antonio Cabo
Práctica privada,
Buenos Aires

Bolivia

Jaime Soto
Derma Láser - FUNDERMA,
Santa Cruz de la Sierra

Brasil

Alice de Oliveira de Avelar Alchorne
Universidade Nove de Julho - UNINOVE,
São Paulo

Maurício Mota de Avelar Alchorne
Universidade Nove de Julho - UNINOVE,
São Paulo

Marcia Ramos E. Silva
Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Rio de Janeiro

Denise Steiner Reis Longhi

Universidade Mogi Das Cruzes, São Paulo

Silvio Alencar Marques

Universidade Estadual Paulista, São Paulo

Chile

Iván Jara Padilla
Clínica Santa María, Santiago
Montserrat Molgó Novell
Departamento de Dermatología,
Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago

Colombia

Juan G. Chalela Mantilla
Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá
Evelyn Halpert
Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá
Alfredo Abreu Daniel
Hospital Docente Clínico Quirúrgico
"Comandante Manuel Fajardo", La Habana

Ecuador

Oswaldo P. Freire Murgueytio
Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín,
Quito

Julio E. Baños Arévalo
Clínica Privada, San Salvador

España

Enrique Herrera Ceballos
Hospital Universitario Virgen de La Victoria,
Universidad de Málaga,
Málaga, España

José C. Moreno Giménez
Práctica privada, Córdoba, España

José L. López Esteban
Hospital Universitario Fundación Alcorcón,
Universidad Rey Juan Carlos, Madrid

Eulalia Baselga
Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona

Jesús Gardeazábal García
Hospital Universitario Cruces,
Barakaldo, Bizkaia

Maria del C. Rodríguez -Cerdeira
Hospital Vithas Nuestra Sra. de Fátima,
Universidad de Vigo, CHUVI, Vigo

Esteban Daudén
Hospital Universitario de la Princesa, Madrid

Rafael Botella
Hospital Universitario de la Fe, Valencia

Yolanda Gilaberte
Hospital Miguel Servet, Zaragoza

Julián Conejo-Mir Sánchez
Hospital Universitario Virgen del Rocío,
Universidad de Sevilla, Sevilla

Vicente García-Patos Briones
Hospital Universitario Vall d'Hebron,
Universidad Autónoma de Barcelona

Estados Unidos

Mercedes Florez
"Herbert Wertheim" College of Medicine,
University Park, Florida

Guatemala

Patricia E. Chang Way
Paseo Plaza Clinic Center,
Hospital General de Enfermedades IGSS,
Ciudad de Guatemala

Walter E. Morales
Clínica Privada, Ciudad de Guatemala

Eduardo Silva Lizama
Clínica Dermatológica, Facultad de Medicina,
Universidad Mariano Gálvez,
Ciudad de Guatemala

Honduras

Jorge A. López González
Hospital Leonardo Martínez Valenzuela,
Hospital Bendaña #222, San Pedro Sula
José Silverio Morales
Hospital Leonardo Martínez Valenzuela,
Hospital Bendaña #222 / Práctica privada,
San Pedro Sula

México

Minerva Gómez Flores
Hospital Universitario Universidad Autónoma de
Nuevo León, Nuevo León
Fernán Jurado Santa Cruz
Centro dermatológico "Dr. Ladislao de La Pascua",
Ciudad de México

Jorge Ocampo Candiani
Servicio de Dermatología, Hospital Universitario
Dr. José E. González, Facultad de Medicina,
Universidad Autónoma de Nuevo León,
Nuevo León

Julio C. Salas-Alanis
Instituto Dermatológico de Jalisco, Jalisco

José F. Barba Gómez
Clínica Privada, Ciudad de México

Maria I. Arellano Mendoza
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga",
Ciudad de México

Alba Cicero Casarrubias
Torre Médica Dalinde, Ciudad de México
José Fernando Barba Gómez
Práctica privada, Ciudad de México

Nicaragua

Luz Salvadora Cantillo Olivarez
Instituto de Dermatología, Cosmetología y Alergia,
Central Hospital Vivian Pellas, Managua

Paraguay

Arnaldo Aldama Caballero
Hospital de Clínicas, Asunción
Lourdes Bolla
Universidad Nacional de Asunción,
San Lorenzo

Elisa Isabel Cubilla de Guzmán
Dermaclínica, Asunción Perú

Rosalía Angélica Ballona Chamberg
Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña, Lima

Portugal

António Augusto Guerra Massa
Clínica dermatológica Dr. António Massa,
Porto, Portugal

República Dominicana

Edelmira Bonilla Rivas
Instituto dermatológico y Cirugía de Piel
"Dr. Huberto Bogaert", Santo Domingo

Uruguay

Liliana Calandria
Clínica Privada, Montevideo
Pera Pirotto
Hospital Central de Las Fuerzas Armadas
de Uruguay - Clínica Privada, Montevideo

Venezuela

Jaime Piquero-Martin
Instituto de Biomedicina/ Clínica Sanatrix, Caracas
Elda Giansante
Servicio de Dermatología,
Hospital Universitario de Caracas,
Universidad Central de Venezuela, Caracas
Raul Fachin Viso
Instituto Privado de Dermatología, Caracas
Ricardo Miguel Pérez Alfonso
Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit",
Hospital Vargas, Universidad Central de Venezuela,
Clínica El Ávila, Caracas

Los trabajos originales deberán ser depositados en su versión electrónica en el siguiente URL:

<https://publisher.mcila.permanyer.com/login.php>



Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



Permalyer
Mallorca, 310
08037 Barcelona (Cataluña), España
permalyer@permalyer.com

Permalyer México
Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México, México
mexico@permalyer.com



www.permalyer.com

e-ISSN: 0210-5187

ISSN: 1989-8932

Ref.: 11916ALAT261

Reproducciones con fines comerciales

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

La revista de Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana es una publicación *open access* con licencia *Creative Commons* CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores. Los editores y el editor no son responsables y no serán responsables por los contenidos publicados en la revista.

© 2026 Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología. Publicado por Permalyer.

La inteligencia artificial en las revistas de dermatología

Artificial intelligence in dermatology journals

Carlos García-Rementería

Department of Dermatology, Southwestern Dermatology, Oklahoma City, United States

La inteligencia artificial (IA) ha dejado de ser una fantasía. Actualmente es una tecnología ampliamente accesible que está revolucionando todos los aspectos de la medicina¹. La cuestión ahora no es si vamos a usarla, sino cómo podemos utilizarla de forma efectiva, responsable y ética para beneficio de nuestra especialidad. El futuro más realista no es uno en donde la IA sustituye al especialista, sino uno en donde ambas partes trabajan conjuntamente para avanzar, innovar y ayudar a los pacientes. La dermatología, a diferencia de la mayoría de las especialidades, se basa en gran medida en el reconocimiento visual y el análisis de patrones, por lo que se encuentra entre las más impactadas por la IA.

En este editorial voy a referirme en particular a lo que concierne al uso de la IA en la publicación de artículos en revistas dermatológicas. Naturalmente, la tecnología afecta el proceso editorial al mismo tiempo que a la práctica clínica, por lo que es el momento de planear y decidir cómo gobernar su integración y definir cuál es el papel adecuado de la IA en nuestra literatura científica^{2,3}. En este espacio me limitaré a analizar brevemente los pros y contras de esta maravillosa tecnología para no fomentar un entusiasmo desmedido ni un escepticismo nocivo sobre ella. Simplemente, quiero hacer un análisis honesto y medido sobre la manera en que la IA puede fortalecer nuestras revistas dermatológicas, y señalar los aspectos editoriales que requieren precaución y cuidado para preservar nuestra integridad profesional y científica.

Ventajas

Una de las mayores ventajas de la IA es la increíble velocidad para adquirir y procesar nueva información en un campo en el que casi a diario surgen nuevos artículos. Los modelos de lenguaje pueden redactar introducciones, mejorar el flujo de argumentos, clarificar el tono académico y señalar inconsistencias. La IA ha venido a proveer una estructura o esqueleto del cual partir para comunicar ideas y resultados minimizando el tiempo invertido en el formato y el pulido del lenguaje. Más que reemplazar la creatividad científica de los autores, la IA puede apoyarles para que se enfoquen más en la generación de hipótesis, la interpretación de datos y el juicio clínico.

Otro beneficio enorme es la accesibilidad global. La cultura tradicional de publicación científica ha tendido a favorecer a los autores que dominan el idioma inglés, marginando inadvertidamente a autores procedentes de regiones con una gran diversidad dermatológica. Con la asistencia de la IA, dichos autores pueden ahora publicar más fácilmente y enriquecer nuestra literatura con estudios sobre diferentes enfermedades y tipos de piel, y de distintos contextos clínicos.

En cuanto a la investigación, el reconocimiento de imágenes con IA ha demostrado efectividad para diferenciar lesiones pigmentadas, cuantificar grados de inflamación y analizar laminillas histológicas. De hecho, cuando los artículos incorporan información sólida generada por algoritmos, las revistas pueden difundir una evidencia más objetiva, reproducible y

Correspondencia:

Carlos García-Rementería
E-mail: cg.derm@yahoo.com

Fecha de recepción: 05-12-2025

Fecha de aceptación: 10-12-2025

DOI: 10.24875/MCUT.M25000031

Disponible en internet: 04-03-2026
Med Cutan Iber Lat Am. 2026;54(1):1-2
www.MedicinaCutaneaIA.com

1989-8932/© 2025 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permaner. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

cuantitativa⁴. Adicionalmente, si la revisión por pares se hace de manera seria y responsable, la IA puede elevar los estándares científicos y ofrecer una mejor resolución o precisión del análisis por imágenes.

Limitaciones

Los riesgos de la IA son reales y no debemos minimizarlos. El más discutido hasta la fecha es el del sesgo de datos. Por ejemplo, un modelo entrenado en pieles claras puede no funcionar en pieles oscuras, perpetuando el infradiagnóstico y los errores de clasificación. Si dicho estudio es publicado sin cuidado, la literatura puede amplificar los errores y las desigualdades en vez de aclararlos. En dermatología esto tiene implicaciones muy serias en cuanto a la responsabilidad de la representación de datos inclusivos.

Otro reto es el de la confiabilidad. Aunque el texto generado por IA sea elegante y pulido, puede no ser exacto o preciso. Puede generar «referencias» inexistentes o falsas que parecen legítimas, resumir estudios de forma errónea y generar conclusiones que no estén avaladas por la evidencia. El proceso de revisión por pares puede no detectar uno o varios de estos problemas a menos que se haga un examen muy extenso, lento y laborioso. Y aquí tenemos una de las grandes paradojas de la IA, que aunque puede acelerar mucho la redacción de los artículos, también aumenta considerablemente la carga de trabajo de los revisores para verificar su autenticidad.

Otra gran preocupación concierne a la autoría y responsabilidad del autor⁵. Si parte del texto es generado por la IA, ¿quién es el dueño del producto intelectual? ¿Y cómo debe citarse la ayuda de la IA? ¿Como «coautor no humano»? ¿«Herramienta de ayuda»? ¿«Asistente»? Las revistas y sus editores tendrán que definir estos conceptos con rigor, ya que sin declaraciones precisas de autoría se pueden debilitar la transparencia académica, la originalidad y la credibilidad científica.

Finalmente, también existen problemas con el grado de opacidad en los modelos de aprendizaje profundo que se denominan «algoritmos de caja negra», es decir, aquellos que generan resultados con un alto

grado de confianza, pero sin revelar cómo se tomaron las decisiones. Esto puede afectar a la metodología, la reproducibilidad y la interpretabilidad de los datos y los estudios. En la actualidad, la mayoría de los revisores no pueden evaluar la lógica interna de los modelos y se corre el riesgo de aprobar conclusiones falsas o que no se puedan cuestionar o reproducir.

Conclusiones

La IA ya forma parte de nuestro día a día en dermatología y, por supuesto, también en el mundo de las publicaciones científicas. Sus ventajas son claras: ayuda a revisar textos más rápido, mejora la forma en que comunicamos ideas y abre la puerta para que más autores de distintas regiones puedan compartir su experiencia y enriquecer la literatura. Sin embargo, junto con estas oportunidades también vienen retos importantes. El sesgo de datos, los errores que puede generar, la dificultad para saber quién es realmente el autor del contenido y la falta de transparencia de algunos algoritmos son aspectos que debemos manejar con mucho cuidado. Editores y revisores desempeñaremos un papel clave para asegurar que la calidad y la confiabilidad de los artículos no se vean comprometidas.

Al final, el objetivo no es que la IA sustituya al especialista, sino que trabajemos con ella de manera responsable. Si logramos ese equilibrio, podremos aprovechar su potencial sin perder el rigor y la integridad que caracterizan a la dermatología científica. En este sentido, la educación sobre IA de los dermatólogos, los editores y los revisores será esencial.

Referencias

1. Martorell A, Martín-Gorgojo A, Ríos-Viñuela E, Rueda-Camero JM, Alfigeme F, Taberner R. Artificial intelligence in dermatology: a threat or an opportunity? *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113:30-46.
2. Salvagno M, Taccone FS, Gerli AG. Can artificial intelligence help for scientific writing? *Crit Care.* 2023;27:75.
3. Vintzileos AM, Chavez MR, Romero R. A role for artificial intelligence chatbots in the writing of scientific articles. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;229:89-90.
4. Kacena MA, Plotkin LI, Fehrenbacher JC. The use of artificial intelligence in writing scientific review articles. *Curr Osteoporos Rep.* 2024;22:115-21.
5. Chirichela IA, Mariani AW, Pêgo-Fernandes PM. Artificial intelligence in scientific writing. *Sao Paulo Med J.* 2024;142:e20241425.

Tratamiento del prurito crónico atópico mediante estimulación cerebral no invasiva

Treatment of chronic pruritus on atopic dermatitis patients with non-invasive brain stimulation

Helena R. Camasmie^{1*}, Adriane S. Manhães², Alessandra Sayao², Omar Lupi¹
y Egas Caparelli-Dáquer²

¹Departamento de Inmunología, Hospital Universitario Clementino Fraga Filho; ²Departamento de Estimulación Eléctrica, Hospital Universitario Pedro Ernesto. Rio de Janeiro, Brasil

Resumen

Antecedentes/Objetivo: El prurito crónico es un fenómeno multidimensional con aspectos similares al dolor crónico. Exploremos el efecto de 6 días de estimulación transcraneal de corriente continua (tDCS) de la corteza motora en pacientes con dermatitis atópica (DA) y prurito crónico. **Materiales y métodos:** Catorce pacientes con DA moderada/grave y prurito crónico se sometieron a 2 semanas de tratamiento con tDCS 3x por semana, divididos a ciegas en 2 grupos. El grupo A recibió una corriente de 1,0 mA; el grupo B recibió una corriente de 2,0 mA, durante 20 minutos. Después de 8 semanas, se solicitó a los pacientes a regresar a un segundo ciclo, en el que se alternó la intensidad de la corriente entre los grupos. **Resultados:** Demostramos una tendencia a la mejora en los niveles de SCORAD, mantenida durante 30 días, independientemente de la intensidad de la corriente, y una tendencia a la reducción de la intensidad del prurito, con una mejora significativa del DLQI con tDCS de 1 mA. **Conclusiones:** Se logró una mejora significativa de la calidad de vida, lo que indica que la tDCS puede ser una herramienta terapéutica prometedora para el prurito atópico.

Palabras clave: Prurito. Dermatitis atópica. Estimulación eléctrica.

Abstract

Background/Objective: Chronic itch is a multidimensional phenomenon, which contains similar cognitive and emotional aspects to chronic pain. Our objective was to explore the effect of a 6-day treatment with anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) of the motor cortex on chronic pruritus in patients with atopic dermatitis (AD). **Materials and methods:** Fourteen patients with moderate/severe AD and chronic pruritus were recruited. All patients underwent 2 consecutive weeks of treatment with tDCS 3 times a week, blindly divided into 2 groups. Group A was treated with a constant current of 1.0 mA, while Group B was treated with a 2.0 mA current, both for 20 min. After an 8-week wash-out period, patients were asked to return to a second treatment cycle where the current intensity was switched between the groups. **Results:** Our study demonstrated a tendency of improvement in Scoring AD levels after each treatment cycle, sustained for 30 days, regardless of the current intensity applied. Both treatments demonstrated a tendency of reduction on itch severity with significant improvement in the patient's quality of life after 1 mA tDCS. **Conclusions:** We were able to achieve significant improvement in patient's quality of life, indicating that tDCS may be a promising therapeutic tool in chronic itch.

Keywords: Pruritus. Atopic dermatitis. Electric stimulation.

*Correspondencia:

Helena R. Camasmie
E-mail: helenac@camasmie.com

Fecha de recepción: 01-05-2025

Fecha de aceptación: 06-10-2025

DOI: 10.24875/MCUT.M26000033

Disponible en internet: 04-03-2026

Med Cutan Iber Lat Am. 2026;54(1):3-10

www.MedicinaCutaneaILA.com

1989-8932/© 2025 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El prurito o picor es una experiencia sensorial caracterizada por la necesidad de rascarse¹. Se asocia de forma estrecha con sufrimiento emocional y cognitivo, con un deterioro importante de la calidad de vida de las personas afectadas. Existen numerosas causas de prurito crónico, definido como aquel que persiste durante más de 6 semanas^{2,3}.

La dermatitis atópica (DA) es la enfermedad cutánea más frecuente causante de prurito crónico, a menudo descrita como “la picazón que produce erupción”, siendo el prurito crónico su síntoma principal. Diversos pruritógenos activan receptores periféricos que desencadenan el prurito atópico, y el prurito mediado por histamina desempeña un papel menor⁴. El mecanismo del prurito histaminérgico agudo se comprende parcialmente, pero existen importantes inconsistencias en cuanto a la fisiopatología del prurito crónico⁵.

El prurito crónico es un fenómeno multidimensional que comparte aspectos afectivos, cognitivos y emocionales muy similares a los del dolor crónico⁶. Los pacientes con prurito crónico suelen presentar una mayor densidad de inervación y una mayor expresión de neuropéptidos inflamatorios⁴. Las sensaciones de prurito se transmiten al cerebro a través de fibras C y del tracto espinotalámico⁷.

A nivel central, los estudios de neuroimagen en pacientes con prurito crónico por DA han demostrado activación de la corteza cingulada anterior (CCA), la corteza cingulada posterior, la ínsula y la corteza prefrontal dorsolateral (CPFdl), áreas corticales típicamente implicadas en el procesamiento emocional, la memoria y el comportamiento de recompensa⁶.

Se sabe que tanto la CCA como la CPFdl participan en los fenómenos de hipersensibilización del dolor crónico. De manera similar, los pacientes con prurito crónico presentan umbrales reducidos para el prurito, así como la percepción de picor ante estímulos previamente no pruriginosos (alocnesis)⁸. Esto es análogo al fenómeno más conocido de la alodinia en el dolor crónico².

El tratamiento del prurito crónico supone un reto tanto para dermatólogos como para neurólogos. A la compleja fisiopatología del prurito crónico se suma la escasez de terapias aprobadas, lo cual contribuye a las elevadas tasas de refractariedad³. Los tratamientos tópicos, como los glucocorticoides, tacrolimus, capsaicina, anestésicos locales y otros, pueden ser opciones viables en áreas cutáneas pequeñas. Los antihistamínicos no suelen ser el tratamiento de elección en el

prurito crónico y su utilidad se limita principalmente a sus efectos sedantes, aunque la somnolencia puede constituir un problema, especialmente en pacientes de edad avanzada⁹.

El tratamiento de la enfermedad subyacente mediante terapias etiológicas específicas para las dermatosis de base es importante, pero no siempre suficiente. Con frecuencia se prescriben opioides, antidepresivos tricíclicos, inhibidores del GABA y antagonistas de los receptores de serotonina⁹. Las intervenciones psicológicas también han demostrado efectos positivos sobre el prurito y el rascado, como la terapia cognitivo-conductual, la meditación y el *mindfulness*¹⁰.

Teniendo en cuenta los mecanismos similares entre el dolor crónico y el prurito, la estimulación cerebral no invasiva debería considerarse una alternativa viable en el tratamiento del prurito crónico. Estas técnicas se han utilizado cada vez más en el contexto de diversas enfermedades clínicas. Varios estudios han demostrado los efectos positivos de la estimulación transcranial por corriente directa (tDCS) en el tratamiento del dolor neuropático, el dolor del miembro fantasma, así como otros trastornos neurológicos y psiquiátricos¹¹.

Estas técnicas se consideran seguras, con efectos secundarios mínimos, y permiten modular la actividad neuronal mediante la aplicación de estímulos eléctricos o magnéticos débiles a través del cuero cabelludo¹⁰. Las sesiones repetidas han demostrado aliviar el dolor crónico, con efectos clínicos que persisten más allá del periodo de estimulación¹².

En este estudio exploramos el efecto de un tratamiento de 6 días con tDCS anódica aplicada sobre la corteza motora en el prurito crónico, con el objetivo principal de establecer efectos antipruriginosos duraderos en pacientes con prurito crónico secundario a DA.

Materiales y métodos

Se reclutó a un total de 14 pacientes con DA moderada a grave y prurito crónico de la población ambulatoria del Departamento de Inmunología del Hospital Universitario “Clementino Fraga Filho” en Río de Janeiro (Brasil). Los datos demográficos y clínicos de los pacientes se presentan en la [tabla 1](#).

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico de DA y prurito crónico según los niveles del índice SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*). El SCORAD evalúa las lesiones activas agudas o crónicas de la DA, la xerosis, el prurito y el insomnio, con una puntuación que varía de leve (0-25 puntos), moderada (26-50 puntos) a grave (51-103 puntos). Los

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos de los pacientes

Paciente	Sexo	Edad	SCORAD: basal	Terapia inmunosupresora	Grupo del protocolo
1	F	20	Grave	No	A; no regresó para B
2	M	27	Moderado	No	A → B
3	F	22	Moderado	Sí (ciclosporina)	B (abandono)
4	M	31	Moderado	Sí (ciclosporina)	A; no regresó para B
5	F	22	Moderado	Sí (ciclosporina)	A; no regresó para B
6	F	58	Grave	Sí (ciclosporina)	B; no regresó para A
7	M	20	Moderado	Sí (metotrexato)	A; no regresó para B
8	F	54	Moderado	No	B (abandono)
9	M	50	Moderado	Sí (prednisona)	A (abandono)
10	M	21	Moderado	No	B; no regresó para A
11	M	32	Grave	Sí (ciclosporina)	B → A
12	M	64	Grave	Sí (prednisona)	B → A
13	F	29	Moderado	No	B → A
14	F	20	Moderado	Sí (ciclosporina)	B → A

SCORAD: *Scoring Atopic Dermatitis*.

pacientes invitados a participar presentaban niveles moderados o graves de SCORAD, a pesar de recibir tratamiento tópico y sistémico óptimo para la DA en el momento del estudio.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: (1) coexistencia de enfermedades neurológicas, neuropsicológicas o psiquiátricas mayores; (2) contraindicación para la estimulación cerebral no invasiva, como heridas abiertas en el cuero cabelludo o presencia de metal en el cráneo, entre otras; y (3) enfermedades respiratorias o cardíacas graves o no controladas.

El estudio se llevó a cabo en el Laboratorio de Estimulación Eléctrica del Sistema Nervioso (LabEEL) del Hospital Universitario “Pedro Ernesto” de la Universidad del Estado de Río de Janeiro. El protocolo siguió las directrices de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética local (CAAE 04208818.9.0000.5259). Todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado antes de participar en el estudio.

Todos los pacientes recibieron 2 semanas consecutivas de tratamiento con tDCS, 3 veces/semana (lunes, miércoles y viernes). Los pacientes siguieron con su medicación habitual durante el tratamiento. La tDCS se administró mediante un estimulador de corriente constante alimentado por batería (Soterix Medical Inc.,

Nueva York, NY, EE. UU., modelo 1300A), utilizando un par de electrodos de superficie con esponjas humedecidas en solución salina colocadas sobre el cuero cabelludo. El electrodo anódico se situó sobre C3 (según el sistema 10-20 de colocación de electrodos electroencefalográficos) y el electrodo catódico sobre la región supraorbitaria contralateral. Esta elección se basó en la mayoría de los estudios que emplean tDCS para el tratamiento del dolor crónico a fin de estimular la corteza motora M1^{13,14}.

Los pacientes se dividieron de forma ciega en 2 grupos. El grupo A recibió una corriente constante de 1,0 mA durante 20 minutos y el B una intensidad de corriente de 2,0 mA también durante 20 minutos. Ambos grupos regresaron tras un periodo de lavado de 8 semanas para repetir el tratamiento. En el 2º ciclo, la intensidad de la corriente se intercambió entre los grupos, de modo que el grupo A recibió 2,0 mA y el grupo B, 1,0 mA.

El primer día de cada ciclo (línea basal), cada paciente completó el cuestionario del Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI). El DLQI consta de 10 preguntas que evalúan cómo la afección dermatológica impacta en la calidad de vida del paciente. Asimismo, un dermatólogo realizó la evaluación clínica de la gravedad mediante el SCORAD.

Durante las 2 semanas de tratamiento con tDCS, en ambos ciclos, se pidió a los pacientes que valoraran su estado actual de prurito mediante una Escala Visual Analógica (EVA) de 10 cm inmediatamente antes de cada aplicación de tDCS (0 = ausente, 10 = el peor imaginable). El último día de cada ciclo se repitieron el DLQI y el SCORAD. Los participantes regresaron 30 días después de finalizar cada ciclo para reevaluar DLQI, SCORAD y EVA de prurito.

Los cambios inducidos por la tDCS activa de 1 o 2 mA en SCORAD, EVA y DLQI se transformaron según la fórmula general $X/(BI+X)$, donde "BI" representa los valores basales y "X" las mediciones posteriores. Valores = 0,5 indican ausencia de cambios y $> 0,5$, un aumento en las puntuaciones de SCORAD, EVA o DLQI. De conformidad con el protocolo, se obtuvieron 6 índices para la EVA: iV1-iV4, iVf (final) e iVt (tardío); 2 para SCORAD: iSCDf (final) e iSCDt (tardío) y 2 para DLQI: iDLf (final) e iDLt (tardío).

Para examinar los cambios en la EVA en cada fase se utilizó un análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas con dos factores intra-sujeto: intensidad de corriente del tratamiento (2 niveles) y puntuaciones de EVA (6 niveles). Se empleó el mismo abordaje para analizar el DLQI (2 niveles) y el SCORAD (2 niveles). El nivel de significación se estableció en $\alpha = 0,05$.

Para evaluar los cambios en EVA, DLQI y SCORAD antes y después del tratamiento, así como antes y un mes después del mismo, se utilizaron pruebas *t* apareadas.

Resultados

De los 14 pacientes incluidos, 3 abandonaron el estudio. Once pacientes completaron el primer ciclo de tratamiento, pero solo 5 regresaron tras el período de lavado de 8 semanas para iniciar el 2º ciclo de tratamiento. Tras contactar con los 6 pacientes ausentes, 2 no respondieron a nuestros mensajes, 3 manifestaron dificultades logísticas y 1 no quiso regresar porque no percibió ninguna mejoría tras el primer ciclo. Más detalles se muestran en la [figura 1](#). El tratamiento fue bien tolerado por todos los pacientes, sin efectos secundarios. Los valores absolutos de las mediciones en la línea basal, al final y en la fase tardía (tras 30 días) se describen en la [tabla 2](#).

En cuanto a la intensidad del prurito, el ANOVA de medidas repetidas no mostró un efecto significativo del tratamiento con tDCS, evaluado mediante el índice de resultado (IR) de la EVA (tDCS 1 mA × tDCS 2 mA) ($F(1,4) = 0,19$; $p = 0,69$). Tampoco se observaron

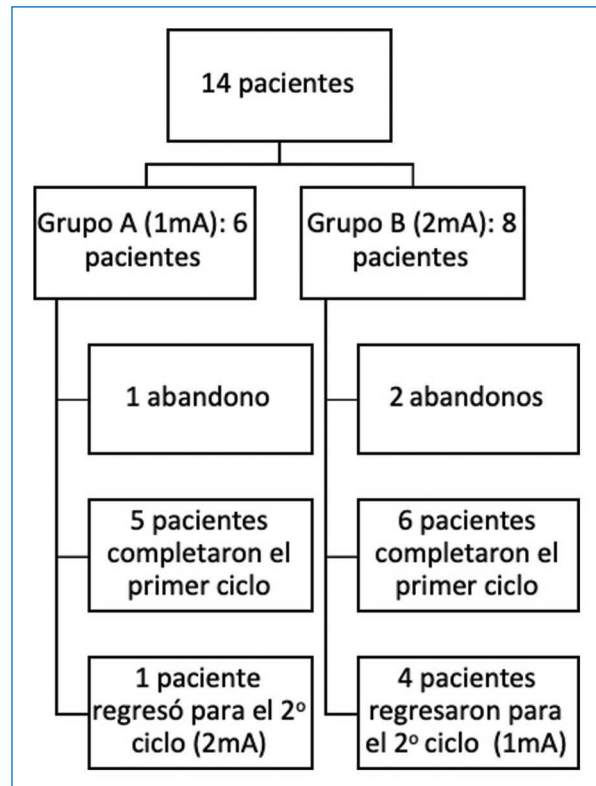


Figura 1. Evolución de los pacientes a lo largo del estudio.

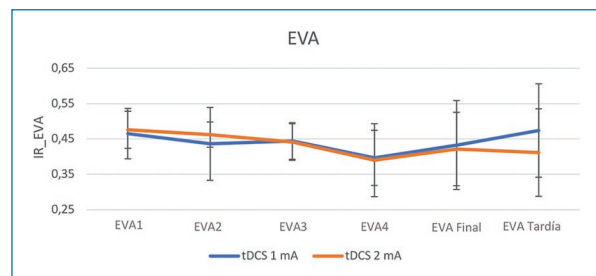


Figura 2. Escala visual analógica (EVA): resultados tras cada sesión de tratamiento con 1 y 2 mA (EVA 1-4), sesión final (EVA final) y 30 días después (EVA tardía).

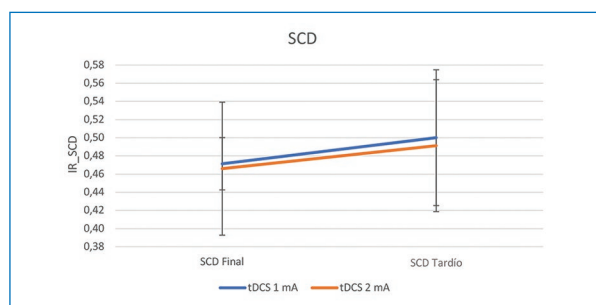
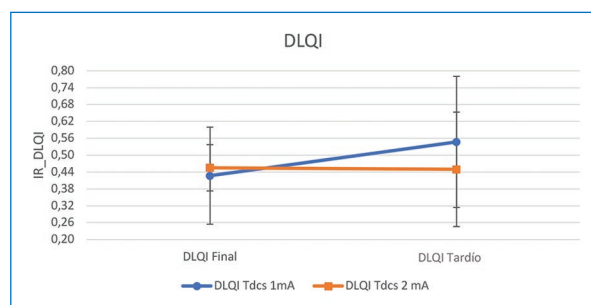
cambios significativos entre tratamientos ($F(5,20) = 1,59$; $p = 0,21$), ni un efecto de interacción entre la gravedad del prurito y la intensidad de la corriente aplicada ($F(5,20) = 0,50$; $p = 0,78$) ([Fig. 2](#)).

En relación con la escala de gravedad clínica SCORAD, independientemente de la intensidad de la corriente, el ANOVA de medidas repetidas mostró una tendencia al cambio entre el final del tratamiento y un mes después, en ambos grupos de tratamiento

Tabla 2. Valores absolutos de las mediciones al inicio, al final y en el seguimiento (a los 30 días)

Paciente – Protocolo	SCORAD/EVA/DLQI al día 0 (basal)	SCORAD/EVA/DLQI al final del protocolo (final)	SCORAD/EVA/DLQI a los 30 días (tardío)
1 – A	55.5/6.2/13	42.6/7/11	51/8.1/7
2 – A	35/3.8/1	29.7/6.4/2	48.7/6.4/13
2 – B	35.9/4.9/3	40.2/6.55/4	40.9/4.8/7
4 – A	46.8/8.6/15	34.3/2.2/4	No regresó
5 – A	44.8/7.4/20	35.4/5.8/2	50.2/7.1/14
6 – B	50.3/10/21	53.3/5/15	34.9/8/22
7 – A	30.5/6/7	41.3/4.7/4	37.9/4.9/10
10 – B	42.1/7.2/10	34.5/6.2/4	41.3/7.3/4
11 – B	54.9/8/16	30.9/4/9	46.3/3.3/8
11 – A	33.4/5.6/12	35.7/2.4/7	30.9/6.9/15
12 – B	66.7/7/13	56.9/6.6/9	70.7/6.2/10
12 – A	61.7/7.9/11	56.9/7.2/12	42.1/3/8
13 – B	46.2/5.2/11	54.5/2.9/11	60.9/6/16
13 – A	53.8/4.3/11	42.5/2.8/3	46.2/3.5/5
14 – B	46.2/6.6/13	36.3/3.7/10	28.7/2.4/3
14 – A	53.1/5.7/14	45.5/3.3/8	70.9/5/15

SCORAD: *Scoring Atopic Dermatitis*; EVA: Escala Visual Analógica; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*.

**Figura 3.** SCORAD: resultados tras la sesión final con 1 mA y 2 mA (SCD final) y 30 días después (SCD tardío).**Figura 4.** Índice de calidad de vida en dermatología (DLQI): resultados tras la sesión final con 1 y 2 mA y 30 días después.

($F(1,4) = 5,35$; $p = 0,08$). Sin embargo, no se alcanzó significación estadística ($F(1,4) = 0,32$; $p = 0,87$) ni se observó efecto de interacción ($F(1,4) = 1,95$; $p = 0,23$) (Fig. 3).

Tampoco se hallaron resultados significativos en cuanto a los cambios en la calidad de vida evaluada mediante el DLQI (tratamiento: $F(1,4) = 0,18$; $p = 0,69$; DLQI: $F(1,4) = 1,61$; $p = 0,27$; tratamiento $\times$ DLQI: $F(1,4) = 1,95$; $p = 0,23$) (Fig. 4).

El análisis de la respuesta clínica mediante pruebas t para una muestra indicó una tendencia a la mejoría en la intensidad del prurito tras tDCS de 1 mA ($t(8) = -1,93$; $p = 0,09$) y tDCS de 2 mA ($t(6) = -2,41$; $p = 0,05$). También se demostraron cambios significativos en el DLQI al final del tratamiento con tDCS de 1 mA ($t(8) = -2,36$; $p < 0,05$) y una tendencia a la mejoría tras tDCS de 2 mA ($t(6) = -2,14$; $p = 0,076$) (Figs. 5 y 6).

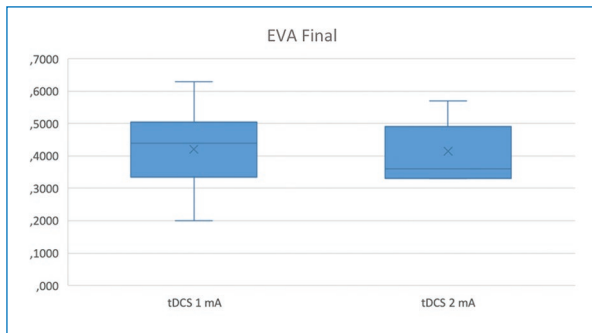


Figura 5. Escala visual analógica: pruebas *t* para una muestra con 1 y 2 mA.

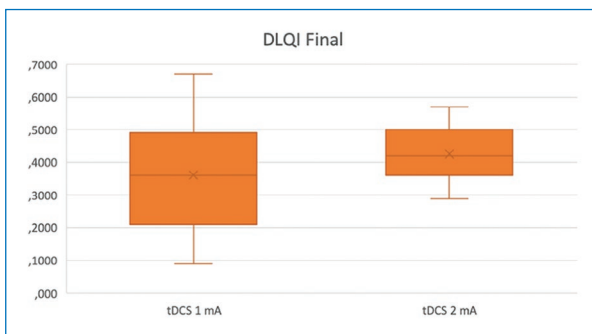


Figura 6. Índice de calidad de vida en dermatología: pruebas *t* para una muestra con 1 y 2 mA.

Discusión

Al analizar a los pacientes que completaron ambos ciclos de tratamiento (1 mA y 2 mA), nuestro estudio demostró una tendencia a la mejoría en los niveles de SCORAD tras cada ciclo, que se mantuvo durante 30 días, con independencia de la intensidad de corriente aplicada.

Por separado, ambos tratamientos (1 y 2 mA) mostraron una tendencia hacia una menor gravedad del prurito (menores puntuaciones en la EVA), con una mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes tras el tratamiento con tDCS de 1 mA.

Resulta llamativo que el grupo B presentara una mayor tasa de retorno que el grupo A, lo que plantea la cuestión de si intensidades de corriente más altas podrían conducir a una mayor reducción del prurito.

La EVA es una medida directa del prurito, realizada por el propio paciente, mientras que el SCORAD y el DLQI son medidas indirectas del prurito.

El SCORAD se divide en 3 componentes: evaluación de la extensión de las lesiones cutáneas según la

superficie corporal afectada (20 % de la puntuación total); gravedad de dichas lesiones (60 %); y síntomas subjetivos (prurito e insomnio, 20 %). Los dos primeros componentes son evaluados por el dermatólogo y el último por el propio paciente. El DLQI no es un cuestionario específico para la DA y puede aplicarse a cualquier enfermedad cutánea. Consta de 10 preguntas que evalúan en qué medida la enfermedad cutánea afecta a las actividades diarias y las relaciones sociales del paciente.

Es comprensible que, al lograr una reducción del prurito crónico y, por tanto, del rascado, mejoren tanto las lesiones cutáneas como la calidad de vida del paciente.

Existe un creciente cuerpo de evidencia que demuestra la eficacia de la tDCS anódica aplicada sobre la corteza motora en los síndromes de dolor crónico, como el dolor neuropático, el dolor del miembro fantasma, la fibromialgia y otros, que suelen asociarse a cambios plásticos maladaptativos en los sistemas nerviosos central y periférico¹⁵⁻¹⁷.

De forma similar al dolor crónico, el prurito crónico también puede inducir sensibilización central, aunque todavía no está claro en qué medida puede provocar alteraciones neurofisiológicas¹⁸.

En pacientes con DA, diversos estudios han demostrado una mayor densidad de inervación y una mayor expresión de neuropéptidos inflamatorios⁴. Asimismo, se han detectado mecanismos inhibitorios endógenos tanto en el dolor como en el prurito, lo que explica por qué estímulos dolorosos, como la acetilcolina y la bradicinina, evocan prurito en lugar de dolor en pacientes con prurito crónico⁷.

En la DA, la activación de la CCA y la CPFdl, áreas cerebrales comúnmente implicadas en la hipersensibilización central, se correlaciona directamente con la gravedad de la enfermedad². Además, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los antidepresivos y los opioides se prescriben con frecuencia como opciones terapéuticas en estos pacientes⁴.

Esta creciente evidencia de que el procesamiento supraspinal del prurito se ve alterado en pacientes con DA sugiere que dirigir de forma eficaz los circuitos neuronales implicados en la transmisión del prurito podría mejorar el prurito crónico⁴.

A diferencia de la abundante literatura que demuestra los posibles beneficios de la tDCS en el dolor crónico, existen pocos estudios que evalúen la tDCS en el prurito crónico. Durante nuestra búsqueda, solo se identificaron 3 publicaciones.

Una de ellas describe un único paciente tratado con sesiones de tDCS de 20 minutos durante 5 días consecutivos por dolor neuropático crónico asociado a siringomielia. Sus disestesias incluían también una sensación fluctuante de prurito. No se observó mejoría del dolor tras las sesiones de tDCS, pero el prurito mejoró de forma notable¹⁹.

Nakagawa et al. realizaron un estudio experimental doble ciego, controlado con placebo y con diseño cruzado, induciendo prurito histaminérgico en el antebrazo de sujetos sanos, seguido de una única sesión de tDCS. La intervención suprimió el pico y la duración de la sensación de prurito, aunque los efectos solo se mantuvieron durante unos minutos⁷.

En otro estudio, se evaluaron los efectos de la tDCS sobre el dolor neuropático y el prurito postquemadura mediante un ensayo clínico controlado con dos fases de tDCS activa o simulada sobre M1. Diez sesiones de tDCS activa no redujeron el nivel de dolor ni de prurito²⁰.

Nuestro estudio difiere de las publicaciones previas, ya que el prurito crónico no puede compararse con el prurito inducido o postquemadura. El hecho de que los pacientes con DA experimenten este síntoma durante años, muchos desde la infancia, aumenta la probabilidad de sensibilización central. Nuestros hallazgos suponen un nuevo paso hacia la investigación de la estimulación cerebral no invasiva como opción terapéutica para el prurito crónico.

Las limitaciones del presente estudio incluyen el pequeño tamaño muestral, el corto período de seguimiento y la ausencia de un grupo control con placebo (tDCS simulada).

El reducido tamaño de la muestra puede explicar que algunos resultados mostraran solo una tendencia a la mejoría y no alcanzaran significación estadística. El reclutamiento de pacientes fue difícil, probablemente debido a las dificultades de desplazamiento en una gran ciudad como Río de Janeiro, lo que impidió que muchos pacientes pudieran acudir tres veces por semana debido a compromisos laborales u otros.

La decisión de no incluir un grupo placebo se debió a nuestro deseo de ofrecer tratamiento a todos los pacientes, dado que el prurito crónico es una condición muy angustiante. Los pacientes tenían grandes expectativas y todos invertían tiempo y esfuerzo en acudir a las sesiones.

Conclusiones

A pesar de estas limitaciones, se logró una mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes, lo

que indica que la tDCS puede ser una herramienta terapéutica prometedora. Se deberían fomentar futuros ensayos clínicos sobre el potencial antipruriginoso de la estimulación cerebral no invasiva, con tamaños muestrales mayores.

Financiamiento

Los autores declaran que este trabajo se realizó con recursos propios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se ajustaron a las normas éticas del comité responsable de experimentación en seres humanos y a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Los procedimientos fueron autorizados por el Comité de Ética Institucional.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, obtuvieron el consentimiento informado de todos los pacientes y aseguraron la aprobación del Comité de Ética. Las directrices SAGER se siguieron según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial (IA). Los autores declaran que no se utilizó inteligencia artificial generativa en la redacción ni en la creación del contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: a population-based cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121:340-7.
2. Yosipovitch G, Papoiu AD. What causes itch in atopic dermatitis? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2008;8:306-11.
3. Pereira MP, Ständer S. Novel drugs for the treatment of chronic pruritus. *Expert Opin Investig Drugs.* 2018;27:981-8.
4. Elmariah SB. Adjunctive management of itch in atopic dermatitis. *Dermatol Clin.* 2017;35:373-94.
5. Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Miyachi Y, Handwerker H, Schmelz M. Painful stimuli evoke itch in patients with chronic pruritus: central sensitization for itch. *Neurology.* 2004;62:212-7.
6. Ishiura Y, Coghill RC, Patel TS, Oshiro Y, Kraft RA, Yosipovitch G. Distinct patterns of brain activity evoked by histamine-induced itch reveal an association with itch intensity and disease severity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2009;161:1072-80.
7. Nakagawa K, Mochizuki H, Koyama S, Tanaka S, Sadato N, Kakigi R. A transcranial direct current stimulation over the sensorimotor cortex modulates the itch sensation induced by histamine. *Clin Neurophysiol.* 2016;127:827-32.

8. Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of chronic pruritus in atopic dermatitis: getting the itch out? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51:263-92.
9. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:657-82.
10. Mochizuki H, Schut C, Nattkemper LA, Yosipovitch G. Brain mechanism of itch in atopic dermatitis and its possible alteration through non-invasive treatments. *Allergol Int*. 2017;66:14-21.
11. David MC, Moraes AA, Costa ML, Franco CI. Transcranial direct current stimulation in the modulation of neuropathic pain: a systematic review. *Neurol Res*. 2018;40:555-63.
12. Mori F, Codecà C, Kusayanagi H, Monteleone F, Buttari F, Fiore S, et al. Effects of anodal transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Pain*. 2010;11:436-42.
13. Fregni F, Boggio PS, Valle AC, Rocha RR, Duarte J, Ferreira MJ, et al. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Stroke*. 2006;37:2115-22.
14. Dasilva AF, Mendonça ME, Zaghi S, Lopes M, Dossantos MF, Spierings EL, et al. tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache*. 2012;52:1283-95.
15. Kenney-Jung DL, Blacker CJ, Camsari DD, Lee JC, Lewis CP. Transcranial direct current stimulation: mechanisms and psychiatric applications. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2019;28:53-60.
16. Pellicciari MC, Miniussi C. Transcranial direct current stimulation in neurodegenerative disorders. *J ECT*. 2018;34:193-202.
17. Bolognini N, Spandri V, Ferraro F, Salmaggi A, Molinari AC, Fregni F, et al. Immediate and sustained effects of 5-day transcranial direct current stimulation of the motor cortex in phantom limb pain. *J Pain*. 2015;16:657-65.
18. Badwy M, Baart SJ, Thio HB, Huygen FJ, De Vos CC. Electrical neurostimulation for the treatment of chronic pruritus: a systematic review. *Exp Dermatol*. 2021;31:280-9.
19. Knotkova H, Portenoy RK, Cruciani RA. Transcranial direct current stimulation (tDCS) relieved itching in a patient with chronic neuropathic pain. *Clin J Pain*. 2013;29:621-2.
20. Thibaut A, Ohrtman EA, Morales-Quezada L, Simko LC, Ryan CM, Zafonte R, et al. Distinct behavioral response of primary motor cortex stimulation in itch and pain after burn injury. *Neurosci Lett*. 2019;690:89-94.

Optimización de la inmunoterapia mediante vacunas terapéuticas en el melanoma cutáneo: una revisión de ensayos clínicos

Optimization of immunotherapy through therapeutic vaccines in cutaneous melanoma: a review of clinical trials

Zeidy Y. Fernández-González¹ , Ángel J. Solís-de la Hoya^{1*} , Edgar E. Fernández-González² ,
Karen J. Serrano-González³ , Lizeth Montelongo-Cedillo⁴ , Gloria M. Sierra-Torres⁴ ,
Raúl R. Ortega-Pérez⁵ , Beatriz A. Cayón-Figueroa⁶ y Sergio E. Isunza-Rocha⁷

¹Facultad de Medicina y Nutrición, Universidad Juárez del Estado de Durango, Victoria de Durango, Durango; ²Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de Zona No. 16, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Cuatro Ciénegas, Coahuila; ³Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara, Zapopan, Jalisco; ⁴Departamento de Medicina Interna, Hospital General Santiago Ramón y Cajal, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Victoria de Durango, Durango; ⁵Facultad de Medicina, Universidad Vasco de Quiroga, Morelia, Michoacán; ⁶División de Ciencias de la Salud, Universidad de Guanajuato, Campus León, León, Guanajuato; ⁷Departamento de Imagenología, Hospital General Regional No. 46, IMSS, Guadalajara, Jalisco. México

Resumen

El melanoma cutáneo ocasiona el 80% de las muertes por cáncer de piel. Aunque es tratable mediante inmunoterapia, esta neoplasia tiende a recurrir por la pérdida de la reactividad inmunitaria. Las vacunas inmunomoduladoras pueden recuperar la reactividad inmunitaria, pero sus diferentes composiciones y mecanismos dificultan la selección de la más eficaz. Se realizó una revisión de los ensayos clínicos con vacunas inmunomoduladoras en pacientes con melanoma cutáneo disponibles en PubMed realizados desde enero de 2015 hasta marzo de 2024. Se incluyeron 34 ensayos clínicos, de los cuales el 64.7% fueron de fase II, el 29.4% de fase I y el 5.9% de fase III. La duración media del seguimiento fue de 47 ± 41.2 meses. En los ensayos de fase I destacó el potencial de vacunas como UV1 y GEN0101 para inducir la regresión tumoral y la respuesta inmunitaria específica de antígeno. En los ensayos de fase II, las vacunas basadas en péptidos y células dendríticas incrementaron la supervivencia tanto global como libre de enfermedad. Los ensayos de fase III mostraron resultados inconcluyentes. No se presentaron efectos adversos importantes debidos a la vacunación contra el melanoma. Las vacunas inmunomoduladoras en combinación con el cribado genotípico y fenotípico de los pacientes ofrecen una alternativa terapéutica prometedora para el melanoma cutáneo que requiere ser explorada en estudios de fase III.

Palabras clave: Ensayos clínicos. Inmunoterapia. Melanoma cutáneo. Respuesta inmunitaria antitumoral. Vacunas terapéuticas.

Abstract

Cutaneous melanoma is responsible for approximately 80% of skin cancer-related mortality. While immunotherapy has significantly improved disease management, recurrence remains frequent due to the progressive loss of immune responsiveness. Immunomodulatory vaccines offer a potential strategy to restore antitumor immunity; however, their diverse formulations and mechanisms of action pose challenges in identifying the most effective approach. This review included clinical trials of

*Correspondencia:

Ángel J. Solís-de la Hoya
E-mail: Angel.solis.094@hotmail.com

Fecha de recepción: 28-05-2025

Fecha de aceptación: 28-10-2025

DOI: 10.24875/MCUT.25000042

Disponible en internet: 04-03-2026

Med Cutan Iber Lat Am. 2026;54(1):11-20

www.MedicinaCutaneaLA.com

1989-8932/© 2025 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

immunomodulatory vaccines in patients with cutaneous melanoma available in PubMed, conducted between January 2015 and March 2024. A total of 34 clinical trials were analyzed: 64.7% were phase II, 29.4% were phase I, and 5.9% were phase III. The mean follow-up duration was 47 ± 41.2 months. Phase I studies demonstrated the potential of vaccines such as UV1 and GEN0101 to induce tumor regression and antigen-specific immune responses. Phase II trials of peptide- and dendritic cell-based vaccines showed improvements in both overall and disease-free survival. Phase III results, however, were inconclusive. No severe adverse events attributable to vaccination were reported. Immunomodulatory vaccines, particularly when integrated with genotypic and phenotypic profiling, represent a promising therapeutic option for cutaneous melanoma. Nevertheless, confirmation of their efficacy requires further evaluation in adequately powered phase III trials.

Keywords: Clinical trials. Immunotherapy. Cutaneous melanoma. Antitumor immune response. Therapeutic vaccines.

Introducción

El melanoma cutáneo es el subtipo más frecuente de melanoma y causa aproximadamente el 80% de las muertes por cáncer de piel¹. Su incidencia oscila entre 17 y 42 casos por cada 100,000 habitantes al año, y se proyecta un incremento significativo de los casos para el año 2040, principalmente en jóvenes². Debido a la inmunogenicidad de esta neoplasia y a su resistencia a la quimioterapia convencional, su tratamiento se basa en inmunoterapia³. Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan una disminución progresiva de la reactividad inmunitaria y de la eficacia terapéutica. La administración de vacunas inmunomoduladoras en el melanoma favorece la generación de neoantígenos más inmunógenos y específicos contra el tumor⁴. Aun así, persiste la necesidad de evaluar formulaciones vacunales que ofrezcan mayor estabilidad e inmunogenicidad, y con capacidad de resistir la degradación en el organismo humano⁵. En este contexto, se realizó una revisión sistemática con el objetivo de analizar la eficacia antitumoral y la tolerabilidad de estas vacunas en ensayos clínicos aleatorizados sobre melanoma cutáneo, para valorar su potencial terapéutico.

Método

Se realizó una búsqueda sistemática en los repositorios digitales PubMed, Embase y Scopus utilizando las siguientes palabras clave: "Melanoma and dendritic cell vaccines", "Melanoma and vaccine inhibitors", "Melanoma and immunogenicity vaccines", "Melanoma and mRNA vaccines" y "Melanoma and vaccines". La revisión incluyó únicamente ensayos clínicos aleatorizados publicados entre enero de 2015 y marzo de 2024. Se consideraron elegibles aquellos estudios publicados en inglés o español que incluyeran pacientes con melanoma cutáneo que hubieran recibido alguna modalidad terapéutica en combinación con vacunas diseñadas para potenciar la respuesta inmunitaria. Se

excluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis, documentos de consenso de expertos y estudios preexperimentales. Asimismo, se descartaron aquellos estudios con información clínica incompleta.

Debido al gran número de duplicados obtenidos en una primera revisión, se decidió considerar solo los registros encontrados en PubMed dada su amplia cobertura de la literatura biomédica revisada por pares y estudios clínicos. Inicialmente se identificaron 226 artículos, los cuales fueron evaluados a partir de los títulos y resúmenes. De estos, se excluyeron 168 estudios por las siguientes razones: 60 por información incompleta, 48 por no cumplir con el diseño metodológico requerido y 63 por abordar temas fuera del alcance de esta revisión. Además, se eliminaron 18 registros duplicados y 6 estudios publicados en idiomas distintos del inglés y el español. Finalmente, se incluyeron 34 estudios en el análisis final (Fig. 1).

Resultados

De los 34 estudios seleccionados para esta revisión, 22 (64.7%) fueron ensayos clínicos de fase II, 10 (29.4%) de fase I y 2 (5.9%) de fase III. La duración del seguimiento mostró amplia variabilidad, con una media de 47 ± 41.2 meses. En total, los ensayos analizaron los datos de 3408 pacientes con una edad media de 55.9 ± 10.6 años; de ellos, 1480 (43.4%) eran mujeres y 1928 (56.6%) eran hombres (Tabla 1). En relación con las características clínicas, el 94.1% de los pacientes presentaban tumores en estadio III o IV, mientras que el 5.9% se encontraban en estadio II según la clasificación TNM.

Los estudios incluidos emplearon esquemas de inmunoterapia y tratamientos adyuvantes, principalmente radioterapia, en combinación con diversas vacunas desarrolladas mediante enfoques biotecnológicos heterogéneos. Entre ellos se encontraron virus oncolíticos modificados, vectores genéticamente modificados, péptidos purificados, interleucinas modificadas,

Tabla 1. Comparación de las características basales de la población analizada según la fase de ensayo clínico

Parámetro	Estudios de fase I	Estudios de fase II	p
Sexo	Femenino: 48.5% Masculino: 51.5%	Femenino: 40.8% Masculino: 59.2%	0.321
Edad	54.7 ± 17.3 años	56.7 ± 7.2 años	0.698
Supervivencia a 1 año	91.3% ± 6.6%	70.8% ± 17.7%	0.153
Supervivencia a 2 años	56.7% ± 23.5%	62.8% ± 22.8%	0.740
Respuesta total	23.8% ± 9.2%	9.1% ± 7.0%	0.060
Respuesta parcial	26.3% ± 13.2%	28.4% ± 14.5%	0.806
Estabilidad de la enfermedad	25.5% ± 16.8%	34.8% ± 14.3%	0.394
Progresión de la enfermedad	39.7% ± 6.3%	42.2% ± 19.1%	0.789
Efectos adversos	83.0 ± 10.6%	68.5 ± 27.8%	0.132

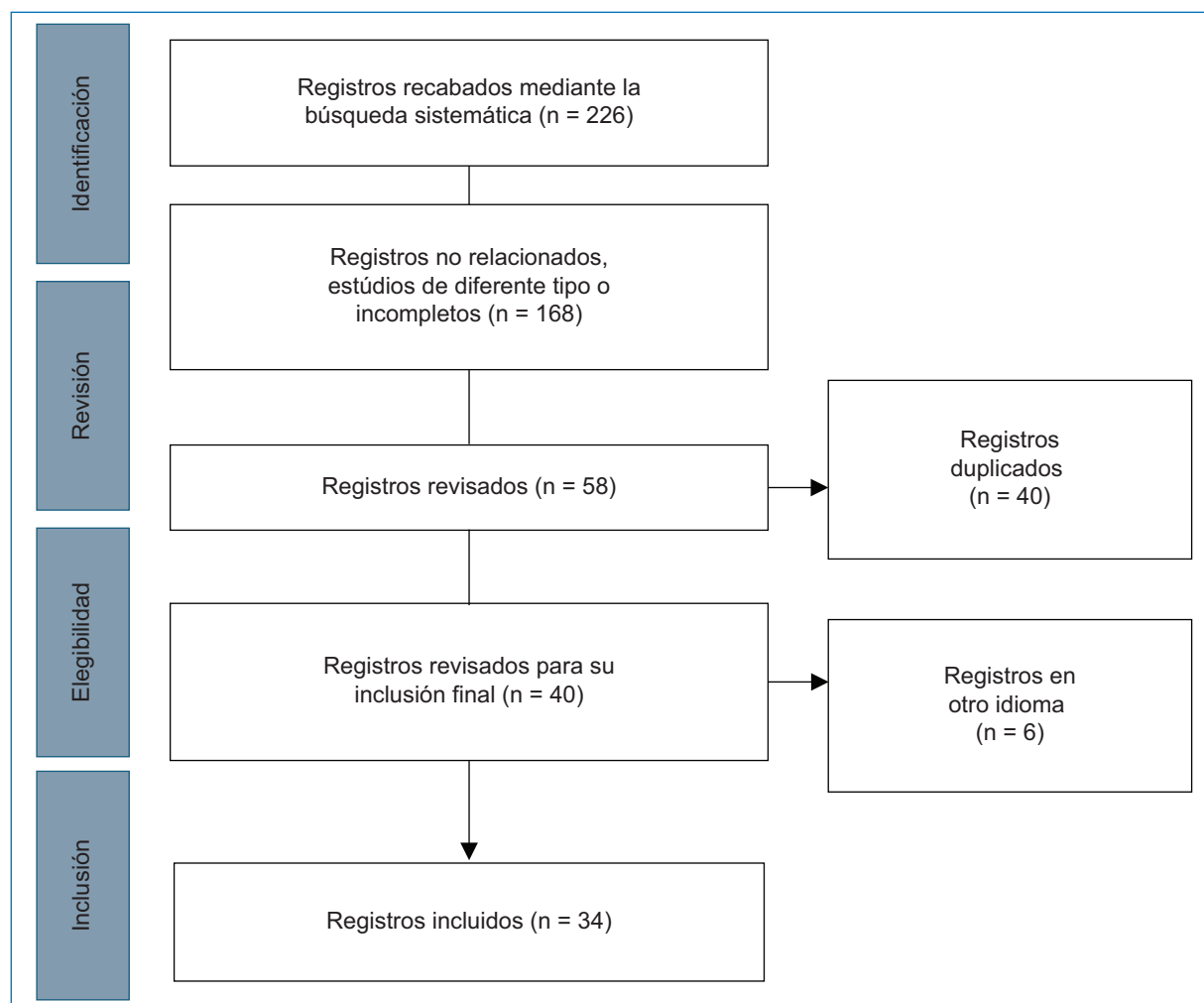
**Figura 1.** Estrategia general de búsqueda de artículos.

Tabla 2. Comparación de los principales desenlaces clínicos según la dosis utilizada en los ensayos clínicos de fase II

Variable	Dosis < 100 µg	Dosis 100-200 µg	Dosis 300 µg	p
Supervivencia a 1 año	77.5 ± 1.42%	92.0 ± 1.39%	75.0 ± 1.43%	0.001
Respuesta parcial al tratamiento	33.0 ± 3.5%	25.50 ± 2.50%	25.9 ± 1.9%	0.513
Efectos adversos	92.0 ± 2.0%	100.0%	71.1 ± 28.75%	0.513

concentrados de células dendríticas, linfocitos activados, plataformas basadas en ARN mensajero, lisados tumorales y otros compuestos.

Resultados de los ensayos clínicos de fase I

TOLERABILIDAD Y EFECTOS ADVERSOS

En términos generales, todos los compuestos utilizados mostraron una tolerabilidad aceptable, con una incidencia media de eventos adversos del 82.1%. Los efectos más frecuentemente reportados fueron eritema local (90 %), dolor local (80 %), fiebre y sequedad (70%), pirexia, náusea, fatiga y malestar general (60 %), vómito, diarrea, prurito y desequilibrio electrolítico (50%), escalofríos y ulceración (40%), dolor lumbar, dermatitis, citopenias, neutropenia y trombocitopenia (30%), y colitis, cefalea, anemia, disfunción hepática y vitíligo (20%). Los eventos adversos poco frecuentes, reportados en al menos un estudio (10%), fueron hemorragia rectal, hipotiroidismo, artralgia, anorexia, edema, estomatitis, embolia pulmonar, hemorragia ocular, edema pulmonar, visión borrosa, estreñimiento, hipofisitis y diaforesis.

RESPUESTA FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

Todos los pacientes analizados en los estudios mostraron parámetros farmacocinéticos acordes con los perfiles esperados para vacunas terapéuticas, sin alteraciones significativas en la biodisponibilidad, la distribución tisular ni la eliminación de los compuestos evaluados. No se observaron acumulaciones sistémicas ni variaciones relevantes entre esquemas de administración, lo que sugiere una buena estabilidad y un adecuado metabolismo del producto biológico.

Desde el punto de vista farmacodinámico, las vacunas oncológicas indujeron respuestas inmunitarias medibles, evidenciadas por el incremento en la actividad de células asesinas naturales, la proliferación de linfocitos T CD4+ y CD8+, y una mayor infiltración linfocitaria intratumoral. Asimismo, se registraron aumentos en los niveles séricos

de citocinas proinflamatorias, como el interferón gamma, y expansión clonal de células T específicas frente a antígenos tumorales. Estas respuestas inmunitarias fueron consistentes con los mecanismos de acción propuestos y se correlacionaron con la dosis administrada, sin observar toxicidad inmunológica significativa⁶⁻¹⁵.

Resultados de los ensayos clínicos de fase II

SUPERVIVENCIA GLOBAL

En estos estudios, la tasa media de supervivencia al primer año fue del 70.8% ± 17.7%, a los 2 años se redujo moderadamente (62.8% ± 22.8 %) y a los 5 años fue del 51.2% ± 23.6%. Ninguno de los estudios revisados incluyó análisis de supervivencia de mayor temporalidad. En cuanto a la comparación según la dosis de vacuna administrada, se encontró que las dosis entre 100 y 200 µg de componente activo presentaron los mayores beneficios clínicos en términos de porcentaje de supervivencia al año; el resto de los parámetros analizados no mostraron diferencias según la dosis administrada (Tabla 2).

RESPUESTA TERAPÉUTICA

En promedio, la respuesta clínica completa se alcanzó en el 9.1% de los participantes, mientras que el 28.4% mostraron respuestas parciales, principalmente reflejadas en la reducción del tamaño tumoral. La enfermedad estable se observó en el 34.4% de los casos, en tanto que el 42.2% experimentaron progresión neoplásica a pesar del tratamiento. Asimismo, se documentó una regresión media del 4.3% de las lesiones preexistentes. Por otro lado, la tasa de recurrencias no pudo ser analizada en los estudios debido a que no se reportó de manera consistente.

TOLERABILIDAD Y EVENTOS ADVERSOS

En estos ensayos, la incidencia media de eventos adversos fue del 68.5%, siendo los más comunes

eritema local y dolor en el sitio de aplicación (68.2%, 15 casos), seguidos de fatiga y fiebre (59.1%, 13 casos), malestar general (54.5%, 12 casos), sequedad cutánea (50.0%, 11 casos), prurito (41.0%), dermatitis (36.4%) y dolor lumbar (31.8%). Otros efectos adversos moderados, como cefalea y ulceración, fueron reportados en el 27.3% de los casos. Síntomas como escalofríos, náusea, artralgia y edema se documentaron con frecuencias entre el 18.2% y el 22.7%. Los eventos raros (4.5%) incluyeron hemorragia rectal, hipotiroidismo, disfunción hepática, disartria, disnea, visión borrosa y sepsis.

VACUNAS BASADAS EN CÉLULAS DENDRÍTICAS: SUPERVIVENCIA Y RECURRENCIA TUMORAL

Los estudios reportaron resultados favorables en términos de supervivencia y recurrencia tumoral. En uno de ellos, la vacunación incrementó significativamente la supervivencia libre de enfermedad en comparación con el grupo no tratado (62.9% vs. 34.8%; $p = 0.041$), con una incidencia de eventos adversos similar en ambas cohortes¹⁶. De manera consistente, en población sometida previamente a resección quirúrgica, los pacientes vacunados alcanzaron una supervivencia global a 2 años del 43%, frente al 0% en el grupo que recibió placebo. En aquellos con enfermedad recurrente, la supervivencia libre de enfermedad a 2 años fue del 88.9% en el grupo vacunado y del 33.3% en el grupo con placebo ($p = 0.001$)¹⁷.

Respecto a la prevención de la recurrencia, un estudio con 144 pacientes vacunados reportó una supervivencia libre de enfermedad a 36 meses del 55.8%, frente al 30.0% en el grupo que recibió placebo ($p = 0.010$)¹⁸. La supervivencia global a 36 meses también fue significativamente mayor en el grupo vacunado (94.2% vs. 70.9%; $p = 0.024$). De manera interesante, la adición de factores adyuvantes, como factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), pareció reducir la eficacia terapéutica de la vacuna¹⁸.

ESTUDIOS COMPARATIVOS DE PLATAFORMAS VACUNALES CON Y SIN CÉLULAS DENDRÍTICAS

El uso de lisado tumoral combinado con células dendríticas (TLPLDC), en comparación con solo lisados tumorales (TLPO), no mostró diferencias estadísticamente significativas en términos de eficacia terapéutica¹⁹. Por otro lado, en un estudio en el que se analizaron los desenlaces en 187 pacientes asignados a recibir TLPO o TLPLDC, la supervivencia libre de enfermedad fue significativamente mayor en los

pacientes tratados con TLPLDC sin G-CSF (55.4%) y en el grupo tratado con TLPO (60.9%), en comparación con los demás grupos ($p = 0.001$). De forma similar, la supervivencia global fue mayor en estos dos grupos: 93.6% con TLPLDC sin adyuvante y 94.6% con TLPO ($p = 0.002$)²⁰.

Un estudio adicional encontró que las vacunas de células dendríticas combinadas con células tumorales incrementaron significativamente la supervivencia a 5 años a comparación con el uso de vacunas con células tumorales irradiadas (51% vs. 32%; $p = 0.004$)²¹. De forma concordante, otro estudio con 42 pacientes vacunados obtuvo una mediana de supervivencia global de 43.4 meses y una reducción del 70% en el riesgo de mortalidad²².

VACUNAS DE CÉLULAS DENDRÍTICAS E INMUNOACTIVACIÓN

Una cohorte de 16 pacientes con melanoma avanzado fue tratada con vacunas de células dendríticas cargadas con péptidos restringidos por HLA-A2, y tras la vacunación seis pacientes desarrollaron respuestas robustas de células T CD8+, con cuatro respuestas parciales y dos casos de enfermedad estable. De manera destacada, la respuesta inmunitaria fue más persistente en aquellos que recibieron inmunoterapia convencional de forma concomitante²³.

En otro ensayo en pacientes con melanoma reseccionado se administró vacunación adyuvante con células dendríticas de origen natural, y las evaluaciones posteriores mostraron células T CD8+ específicas para el antígeno en el 80% de los pacientes, según ensayos de reactividad intradérmica, y anticuerpos circulantes específicos en el 55% de los casos²⁴.

VACUNAS PEPTÍDICAS EN EL MELANOMA

Cuatro estudios evaluaron la eficacia de vacunas contra el melanoma compuestas por péptidos inmunógenos. Dos de ellos se centraron en los desenlaces de supervivencia tras la vacunación, mientras que los restantes examinaron la respuesta inmunitaria inducida por los péptidos administrados. En estos estudios se observaron incrementos en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global en los pacientes que recibieron formulaciones de 12 péptidos en comparación con formulaciones con 6 péptidos (supervivencia global a 15 años: 61% vs. 45%; $p = 0.008$)²⁵. Resultados similares fueron reportados en otro estudio de supervivencia a largo plazo en pacientes con melanoma

metastásico. Aquellos vacunados con la formulación de 12 péptidos mostraron una supervivencia significativamente mayor que los controles no vacunados ($p = 0.001$). Asimismo, en el análisis emparejado ajustado por sitio metastásico, estatus quirúrgico y edad, la mediana de supervivencia fue marcadamente mayor en el grupo vacunado (5.4 vs. 1.3 años; $p < 0.001$)²⁶.

INDUCCIÓN DE RESPUESTA INMUNITARIA POR VACUNAS PEPTÍDICAS

Un estudio demostró que las respuestas inmunitarias más duraderas se obtuvieron con formulaciones de vacunas peptídicas combinadas con adyuvante Freund incompleto (IFA) y agonistas del receptor tipo Toll 3 (TLR3), alcanzando tasas de respuesta humoral IgG de hasta el 67%²⁷. En otro ensayo con vacunas de péptidos largos administradas a pacientes con melanoma resecado, la adición de adyuvantes mejoró de manera significativa la inmunogenicidad en comparación con formulaciones que contenían únicamente agonistas de TLR (24% vs. 6%). Por otro lado, las tasas generales de respuesta inmunitaria fueron del 30% para células T totales dirigidas contra LPV7, del 40% para células T CD4+ específicas frente a toxoide tetánico y del 84% para anticuerpos IgG contra LPV7. Estos valores fueron considerablemente más altos en los esquemas con IFA (36%, 48% y 97%, respectivamente) en comparación con los esquemas sin IFA (18%, 24% y 60%, respectivamente)²⁸.

VACUNAS BASADAS EN UV1

Los estudios detectaron respuestas inmunitarias específicas en el 91% de los pacientes tratados, y el 30% presentaron una respuesta clínica antitumoral. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 6.7 meses, mientras que la mediana de supervivencia global alcanzó los 66.3 meses. De forma relevante, tanto la reactividad inmunitaria como la respuesta clínica se observaron independientemente de los biomarcadores predictivos de eficacia²⁹. En otro estudio, UV1 se administró junto con factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF) como adyuvante e ipilimumab³⁰. Se observó una respuesta inmunitaria de tipo Th1 frente a los péptidos UV1 en el 50% de los participantes, con un 15% que lograron respuesta completa y un 5% adicional con respuesta parcial. La supervivencia global mediana a 5 años fue del 50% y solo se reportaron eventos adversos leves. La rápida expansión de células Th1 específicas para UV1 en la mayoría de

los pacientes sugiere una posible interacción sinérgica entre la vacuna y el bloqueo de CTLA-4³⁰.

ESTUDIOS BASADOS EN OTRAS VACUNAS

En una cohorte de 153 pacientes tratados con linfocitos infiltrantes de tumor autólogos, la tasa de respuesta objetiva alcanzó el 31.4%, la respuesta terapéutica completa se presentó en 8 pacientes (31.4% de los casos) y cerca del 40% de respuestas parciales; la mediana de duración de la respuesta fue de 27.6 meses y en el 41.7% se mantuvo por más de 18 meses, con efectos adversos hematopoyéticos leves³¹. En otro ensayo con 126 pacientes, la administración de células de melanoma autólogas irradiadas conjugadas con dinitrofenilo y BCG logró una mediana de supervivencia global de 88 meses y una supervivencia a 5 años del 54%; además, quienes recibieron ipilimumab tras la progresión posvacunal tuvieron una supervivencia a 3 años del 46%, significativamente superior al 19% del grupo no vacunado ($p = 0.007$)³².

De manera similar, la vacuna AGI-101H evidenció una mediana de supervivencia global de 17.3 meses, con respuestas completas en el 19.4% y parciales en el 9%, alcanzando una tasa de control de la enfermedad del 54.5% y una duración media de la respuesta de 32 meses, sin eventos adversos relevantes³³. En contraste, la combinación de interleucina 2 con una vacuna alogénica no mostró diferencias significativas en los resultados³⁴, mientras que la formulación basada en poli-ICLC y la proteína NY-ESO-1 indujo una respuesta inmunitaria medible³⁵. Finalmente, en el estudio de la vacuna TriMixDC-MEL, el 71% de los pacientes permanecieron libres de enfermedad al año, frente al 35% del grupo control; además, con una mediana de seguimiento de 53 meses, el grupo tratado presentó menor recurrencia irreseccable (9 vs. 14 casos) y un tiempo significativamente prolongado hasta la recaída (mediana no alcanzada vs. 8 meses; $p = 0.044$)³⁶.

Resultados de los ensayos clínicos de fase III

SUPERVIVENCIA GLOBAL

En uno de estos estudios, la tasa de supervivencia global a 10 años fue del 72.5%, mientras que la supervivencia libre de enfermedad en ese mismo periodo fue del 62%³⁷. En contraste, el otro estudio reportó una tasa de supervivencia global a 5 años del 52.3%, con una tasa de supervivencia libre de enfermedad del 31.2%³⁸. Dado que ambos ensayos se centraron en

pacientes clínicamente libres de enfermedad en el momento del ingreso, no se reportaron datos sobre respuestas clínicas completas o parciales, estabilidad de la enfermedad o progresión tumoral. Sin embargo, uno de los estudios reportó que la mediana de supervivencia global en el grupo vacunado fue de 69.1 meses³⁸.

TOLERABILIDAD Y EFECTOS ADVERSOS

En uno de los estudios, 9 pacientes (1.1 %) suspendieron la vacunación debido a intolerancia o eventos adversos³⁷. Los efectos secundarios más frecuentemente reportados fueron edema, eritema, dolor local y fiebre. Otras reacciones menos comunes incluyeron escalofríos, fatiga, cefalea, prurito localizado, malestar general y sequedad cutánea local.

HALLAZGOS CLAVE DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE FASE III

Uno de los ensayos de fase III (S9035) evaluó la vacuna Melacine como terapia adyuvante en pacientes con melanoma en estadio II, sin observar diferencias significativas en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de enfermedad en la población general. Sin embargo, en el subgrupo con serotipos HLA-A2 o HLA-Cw3, la vacunación se asoció con una mejoría marginal en la supervivencia libre de enfermedad (p ajustada = 0.02) y una supervivencia global significativamente mayor a 10 años (75% vs. 63%; *hazard ratio* [HR]: 0.62; intervalo de confianza del 99 %: 0.37-1.02; p = 0.01). Estos hallazgos sugieren que ciertos haplotipos HLA podrían condicionar la eficacia de esta vacuna y respaldan la utilidad de considerar interacciones HLA-inmunoterapia en futuros estudios³⁷. En otro ensayo, con 815 pacientes con melanoma completamente resecado de alto riesgo, se evaluó una vacuna peptídica y GM-CSF, estratificando a los participantes según su estatus HLA-A2. No se observaron mejoras significativas en la supervivencia global (HR: 0.94; p = 0.528) ni en la supervivencia libre de enfermedad (HR: 0.88; p = 0.131) en comparación con el placebo. Ninguna de las intervenciones mostró beneficio clínico relevante; sin embargo, el estudio sugirió que el GM-CSF podría ser potencialmente útil en pacientes con metástasis viscerales resecaadas³⁸.

Ambos ensayos clínicos ofrecen información valiosa para sustentar procesos de recopilación de evidencia con fines regulatorios. En conjunto, los estudios de Carson et al.³⁷ y Lawson et al.³⁸ demuestran la

factibilidad, la seguridad y los resultados clínicos a largo plazo de vacunas adyuvantes basadas en antígenos tumorales y factores inmunomoduladores. Estos resultados, pese a su heterogeneidad, conforman una base sólida de datos clínicos, inmunológicos y de seguridad que respalda la recopilación sistemática de evidencia preclínica y clínica necesaria para el futuro aval regulatorio de este tipo de vacunas, enfatizando la importancia de incluir marcadores genéticos (como HLA) en el diseño de los estudios y en la estratificación de los pacientes para su aprobación y uso clínico³⁹.

El siguiente paso hacia la aprobación regulatoria de estas vacunas consiste en consolidar la evidencia clínica e inmunológica mediante la integración de un expediente técnico completo que incluya resultados de eficacia, seguridad y caracterización del producto bajo las normas de buenas prácticas de manufactura. Posteriormente, deberá desarrollarse un ensayo clínico confirmatorio multicéntrico en población estratificada por haplotipo HLA (en particular HLA-A2, HLA-Cw3 o ambos) para validar los beneficios observados y cumplir con los criterios de eficacia exigidos por las agencias regulatorias. En paralelo, se requieren la estandarización del proceso de producción, controles de calidad y estudios de estabilidad del producto biológico, con el fin de implementar programas de farmacovigilancia y seguimiento postautorización que aseguren su seguridad y efectividad en el uso clínico⁴⁰.

Discusión

Esta revisión respalda el uso de vacunas terapéuticas como opción adyuvante o paliativa en el melanoma cutáneo. Los ensayos de fases I y II demostraron buena tolerabilidad e inducción de respuestas inmunitarias relevantes. En particular, los estudios de fase II con vacunas de células dendríticas pulsadas con lisado tumoral lograron una mayor supervivencia libre de enfermedad. Adicionalmente, la comparación según las dosis administradas indica que los mejores efectos clínicos en términos de respuesta parcial, y por ende de supervivencia, se obtuvieron con dosis de alrededor de 200 µg (esquemas semanales). Por otro lado, los ensayos de fase III arrojaron resultados mixtos, lo que subraya la necesidad de estudios futuros con estratificación por biomarcadores y combinaciones terapéuticas, mismos que se requieren para su regulación e implementación en la práctica médica cotidiana.

Un hallazgo clave de esta revisión es el beneficio clínico limitado observado en los estudios de fase III. Mientras que en la fase II las vacunas basadas en

células dendríticas transfectadas con ARNm, lisados tumorales o neoantígenos alcanzaron tasas de eficacia clínica superiores al 50%, ninguna vacuna en fase III obtuvo resultados comparables³⁹. Esta discrepancia podría deberse al predominio de terapias más consolidadas en el ámbito clínico, como inhibidores de los puntos de control o tirosina cinasa, así como al hecho de que muchos ensayos de fase III con vacunas prometedoras aún se encuentran en desarrollo, dada la complejidad técnica de su elaboración⁴¹.

Estos hallazgos tienen importantes implicaciones metodológicas. Los estudios que reportaron eficacia clínica destacan la necesidad de estimular linfocitos T CD4+ y CD8+ mediante epítomos reconocidos por MHC clase I y II, a fin de generar una inmunidad antitumoral sostenida⁴². Asimismo, los ensayos de fase III sugieren que serotipos específicos, como HLA-A2 y HLA-Cw3, influyen en la respuesta vacunal, lo que hace evidente que los futuros ensayos deberán incluir una tipificación HLA más avanzada, con el consiguiente incremento en los tiempos de desarrollo⁴³.

Otro aspecto relevante es el perfil de seguridad de las vacunas analizadas, caracterizado por efectos adversos en su mayoría leves o moderados. Esto concuerda con su naturaleza inmunomoduladora y con un menor riesgo de eventos autoinmunitarios sistémicos en comparación con los inhibidores de los puntos de control. Esta tolerabilidad favorece su integración con otras modalidades terapéuticas, como radioterapia o inmunoterapia dirigida, permitiendo incluso una reducción de la dosis sin pérdida de eficacia, lo que justifica su aplicación clínica en entornos controlados⁴⁴.

Por otro lado, se debe mencionar que esta revisión presenta una importante limitación por la heterogeneidad de los estudios, lo cual dificulta la comparación directa de los resultados y limita la posibilidad de realizar metaanálisis robustos. Asimismo, el número relativamente reducido de artículos disponibles restringe la solidez de las conclusiones, lo que resalta la necesidad de continuar generando evidencia de alta calidad mediante ensayos multicéntricos y con poblaciones más amplias. Sin embargo, pese a estas limitaciones, la síntesis de resultados aquí expuesta evidencia el rápido avance de la investigación en inmunoterapia y su aplicabilidad como componente esencial del tratamiento combinado del melanoma cutáneo. Para lograrlo, será indispensable integrar herramientas de medicina de precisión que orienten el diseño de ensayos clínicos de fase III y confirmen el verdadero potencial terapéutico de estas estrategias^{45,46}.

Las directrices futuras en vacunas de inmunoterapia para melanoma probablemente se orienten hacia el diseño de vacunas personalizadas basadas en perfiles de neoantígenos y tipificación HLA individual, combinadas con inhibidores de los puntos de control para potenciar la eficacia clínica⁴⁷. Asimismo, es previsible que se priorice el desarrollo de plataformas basadas en ARN y células dendríticas modificadas genéticamente, con protocolos estandarizados de manufactura que faciliten su escalabilidad y disponibilidad clínica. La incorporación de biomarcadores predictivos, como la carga mutacional tumoral y la densidad de linfocitos infiltrantes, permitirá optimizar la selección de los pacientes y maximizar el beneficio terapéutico.

Conclusiones

Las vacunas terapéuticas para el melanoma cutáneo muestran un perfil de seguridad favorable y una eficacia prometedora en fases tempranas, destacando la presencia de mayores beneficios clínicos con el uso de dosis moderadas de manera sostenida. Pese lo anterior, los resultados mixtos en los estudios de fase III subrayan la necesidad de realizar estudios estratificados por biomarcadores para validar su verdadero potencial clínico.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo brindado por nuestras instituciones sedes para la realización de este artículo.

Financiamiento

Los autores declaran que este trabajo se realizó con recursos propios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. No aplica (investigación sin experimentación).

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial (IA). Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

- Lo JA, Fisher DE. The melanoma revolution: from UV carcinogenesis to a new era in therapeutics. *Science*. 2014;346:945-9.
- Garbe C, Keim U, Gandini S, Amaral T, Katalinic A, Holleczek B, et al. Epidemiology of cutaneous melanoma and keratinocyte cancer in white populations 1943-2036. *Eur J Cancer*. 2021;152:18-25.
- Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Bröcker EB, Voit C, Gollnick H, et al. Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: an analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:37-45.
- Salotto KE, Olson WC Jr, Pollack KE, Illendula A, Michel E, Henriques S, et al. A nano-enhanced vaccine for metastatic melanoma immunotherapy. *Cancer Drug Resist*. 2022;5:829-45.
- Bidram M, Zhao Y, Shebardina NG, Baldin AV, Bazhin AV, Ganjalikhany MR, et al. mRNA-based cancer vaccines: a therapeutic strategy for the treatment of melanoma patients. *Vaccines (Basel)*. 2021;9:1060.
- Kiyohara E, Tanemura A, Sakura K, Nakajima T, Myoui A, Yamazaki N, et al. A phase I dose-escalation, safety/tolerability, and preliminary efficacy study of the intratumoral administration of GEN0101 in patients with advanced melanoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2022;71:2041-9.
- Ellingsen EB, O'Day S, Mezheyeuski A, Gromadka A, Clancy T, Kristedja TS, et al. Clinical activity of combined telomerase vaccination and pembrolizumab in advanced melanoma: results from a phase I trial. *Clin Cancer Res*. 2023;29:3026-36.
- Lövgren T, Wolodarski M, Wickström S, Edbäck U, Wallin M, Martell E, et al. Complete and long-lasting clinical responses in immune checkpoint inhibitor-resistant, metastasized melanoma treated with adoptive T cell transfer combined with DC vaccination. *Oncoimmunology*. 2020;9:1792058.
- Hirai I, Funakoshi T, Kamijuku H, Fukuda K, Mori M, Sakurai M, et al. Adoptive cell therapy using tumor-infiltrating lymphocytes for melanoma refractory to immune-checkpoint inhibitors. *Cancer Sci*. 2021;112:3163-72.
- Butterfield LH, Vujanovic L, Santos PM, Maurer DM, Gambotto A, Lohr J, et al. Multiple antigen-engineered DC vaccines with or without IFN α to promote antitumor immunity in melanoma. *J Immunother Cancer*. 2019;7:113.
- Schwarze JK, Tijtgat J, Awada G, Cras L, Vasaturo A, Bagnall C, et al. Intratumoral administration of CD1c (BDCA-1)+ and CD141 (BDCA-3)+ myeloid dendritic cells in combination with talimogene laherparepvec in immune checkpoint blockade refractory advanced melanoma patients: a phase I clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2022;10:e005141.
- Ott PA, Hu-Lieskova S, Chmielowski B, Govindan R, Naing A, Bhardwaj N, et al. A phase Ib trial of personalized neoantigen therapy plus anti-PD-1 in patients with advanced melanoma, non-small cell lung cancer, or bladder cancer. *Cell*. 2020;183:347-62.e24.
- Melissen MM, Petroni GR, Chianese-Bullock KA, Wages NA, Grosh WW, Varhegyi N, et al. A multi-peptide vaccine plus toll-like receptor agonists LPS or polyI:CLC in combination with incomplete Freund's adjuvant in melanoma patients. *J Immunother Cancer*. 2019;7:163.
- Wach MM, Subjeck JR, Wang XY, Repasky E, Matsuzaki J, Yu H, et al. Recombinant human Hsp110-gp100 chaperone complex vaccine is non-toxic and induces response in advanced stage melanoma patients. *Melanoma Res*. 2022;32:88-97.
- Slingluff CL, Zarour HM, Tawbi HA, Kirkwood JM, Postow MA, Friedlander P, et al. A phase 1 study of NY-ESO-1 vaccine + anti-CTLA4 antibody Ipilimumab (IPI) in patients with unresectable or metastatic melanoma. *Oncoimmunology*. 2021;10:1898105.
- Vreeland TJ, Clifton GT, Hale DF, Chick RC, Hickerson AT, Cindass JL, et al. A phase Ib randomized controlled trial of the TLPLDC vaccine as adjuvant therapy after surgical resection of stage III/IV melanoma: a primary analysis. *Ann Surg Oncol*. 2021;28:6126-37.
- Chick RC, Faries MB, Hale DF, Kemp Bohan PM, Hickerson AT, Vreeland TJ, et al. Multi-institutional, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb trial of the tumor lysate, particle-loaded, dendritic cell (TLPLDC) vaccine to prevent recurrence in high-risk melanoma patients: a subgroup analysis. *Cancer Med*. 2021;10:4302-11.
- Adams AM, Carpenter EL, Clifton GT, Vreeland TJ, Chick RC, O'Shea AE, et al. Divergent clinical outcomes in a phase 2B trial of the TLPLDC vaccine in preventing melanoma recurrence and the impact of dendritic cell collection methodology: a randomized clinical trial. *Cancer Immunol Immunother*. 2023;72:697-705.
- Van Decar SG, Carpenter EL, Adams AM, Chick RC, Clifton GT, Stojadinovic A, et al. Tumor lysate particle only vaccine (TLPO) vs. tumor lysate particle-loaded, dendritic cell vaccine (TLPLDC) to prevent recurrence in resected stage III/IV melanoma patients: results of a phase I/IIa trial. *Cancer Treat Res Commun*. 2024;41:100843.
- Carpenter EL, Van Decar S, Adams AM, O'Shea AE, McCarthy P, Chick RC, et al. Prospective, randomized, double-blind phase 2B trial of the TLPO and TLPLDC vaccines to prevent recurrence of resected stage III/IV melanoma: a prespecified 36-month analysis. *J Immunother Cancer*. 2023;11:e006665.
- Dillman RO, McClay EF, Barth NM, Amatruda TT, Schwartzberg LS, Mahdavi K, et al. Dendritic versus tumor cell presentation of autologous tumor antigens for active specific immunotherapy in metastatic melanoma: impact on long-term survival by extent of disease at the time of treatment. *Cancer Biother Radiopharm*. 2015;30:187-94.
- Dillman RO, Cornforth AN, Nistor GI, McClay EF, Amatruda TT, Depriest C. Randomized phase II trial of autologous dendritic cell vaccines versus autologous tumor cell vaccines in metastatic melanoma: 5-year follow up and additional analyses. *J Immunother Cancer*. 2018;6:19.
- Storkus WJ, Maurer D, Lin Y, Ding F, Bose A, Lowe D, et al. Dendritic cell vaccines targeting tumor blood vessel antigens in combination with dasatinib induce therapeutic immune responses in patients with checkpoint-refractory advanced melanoma. *J Immunother Cancer*. 2021;9:e003675.
- Bloemendal M, Bol KF, Boudewijns S, Gorris MAJ, de Wilt JHW, Croockewit SAJ, et al. Immunological responses to adjuvant vaccination with combined CD1c+ myeloid and plasmacytoid dendritic cells in stage III melanoma patients. *Oncoimmunology*. 2021;11:2015113.
- Nimmer EK, Zhu H, Chianese-Bullock KA, von Mehren M, Haas NB, Ross MI, et al. Multi-peptide vaccines for melanoma in the adjuvant setting: long-term survival outcomes and post-hoc analysis of a randomized phase II trial. *Nat Commun*. 2024;15:2570.
- Hu Y, Kim H, Blackwell CM, Slingluff CL Jr. Long-term outcomes of helper peptide vaccination for metastatic melanoma. *Ann Surg*. 2015;262:456-64; discussion 462-4.
- Slingluff CL Jr, Petroni GR, Chianese-Bullock KA, Wages NA, Olson WC, Smith KT, et al. Trial to evaluate the immunogenicity and safety of a melanoma helper peptide vaccine plus incomplete Freund's adjuvant, cyclophosphamide, and polyI:CLC (Mel63). *J Immunother Cancer*. 2021;9:e000934.
- Patel SP, Petroni GR, Roszik J, Olson WC, Wages NA, Chianese-Bullock KA, et al. Phase I/II trial of a long peptide vaccine (LPV7) plus toll-like receptor (TLR) agonists with or without incomplete Freund's adjuvant (IFA) for resected high-risk melanoma. *J Immunother Cancer*. 2021;9:e003220.
- Ellingsen EB, Bounova G, Kerzeli I, Anzar I, Simnica D, Aamdal E, et al. Characterization of the T cell receptor repertoire and melanoma tumor microenvironment upon combined treatment with ipilimumab and hTERT vaccination. *J Transl Med*. 2022;20:419.
- Aamdal E, Inderberg EM, Ellingsen EB, Rasch W, Brunsvig PF, Aamdal S, et al. Combining a universal telomerase based cancer vaccine with ipilimumab in patients with metastatic melanoma - five-year follow up of a phase I/IIa trial. *Front Immunol*. 2021;12:663865.
- Chesney J, Lewis KD, Kluger H, Hamid O, Whitman E, Thomas S, et al. Efficacy and safety of lifileucel, a one-time autologous tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) cell therapy, in patients with advanced melanoma after progression on immune checkpoint inhibitors and targeted therapies: pooled analysis of consecutive cohorts of the C-144-01 study. *J Immunother Cancer*. 2022;10:e005755.
- Lotem M, Merims S, Frank S, Hamburger T, Nissan A, Kadouri L, et al. Adjuvant autologous melanoma vaccine for macroscopic stage III disease: survival, biomarkers, and improved response to CTLA-4 blockade. *J Immunol Res*. 2016;2016:8121985.
- Mackiewicz J, Karczewska-Dzionk A, Laciak M, Kapińska M, Wizerowicz M, Burzykowski T, et al. Whole cell therapeutic vaccine modified with hyper-IL6 for combinational treatment of nonresected advanced melanoma. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e853.
- Jha G, Miller JS, Cutsinger JM, Zhang Y, Mescher MF, Dudek AZ. Randomized phase II study of IL-2 with or without an allogeneic large multivalent immunogen vaccine for the treatment of stage IV melanoma. *Am J Clin Oncol*. 2014;37:261-5.
- Pavlick A, Blazquez AB, Meseck M, Lattanzi M, Ott PA, Marron TU, et al. Combined vaccination with NY-ESO-1 protein, poly-I:CLC, and montanide improves humoral and cellular immune responses in patients with high-risk melanoma. *Cancer Immunol Res*. 2020;8:70-80.
- Jansen Y, Kruse V, Corthals J, Schats K, van Dam PJ, Seremet T, et al. A randomized controlled phase II clinical trial on mRNA electroporated autologous monocyte-derived dendritic cells (TriMixDC-MEL) as adjuvant treatment for stage III/IV melanoma patients who are disease-free following the resection of macrometastases. *Cancer Immunol Immunother*. 2020;69:2589-98.
- Carson WE 3rd, Unger JM, Sosman JA, Flaherty LE, Tuthill RJ, Porter MJ, et al. Adjuvant vaccine immunotherapy of resected, clinically node-negative melanoma: long-term outcome and impact of HLA class I antigen expression on overall survival. *Cancer Immunol Res*. 2014;2:981-7.

38. Lawson DH, Lee S, Zhao F, Tarhini AA, Margolin KA, Ernstoff MS, et al. Randomized, placebo-controlled, phase III trial of yeast-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) versus peptide vaccination versus GM-CSF plus peptide vaccination versus placebo in patients with no evidence of disease after complete surgical resection of locally advanced and/or stage IV melanoma: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group (E4697). *J Clin Oncol.* 2015;33:4066-76.
39. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines. Silver Spring (MD): FDA; 2011.
40. European Medicines Agency. Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells. EMA/CHMP/GTWP/671639/2008. London: EMA; 2012.
41. Vreeland TJ, Clifton GT, Hale DF, Chick RC, Hickerson AT, Cindass JL, et al. A phase IIb randomized controlled trial of the TLPLDC vaccine as adjuvant therapy after surgical resection of stage III/IV melanoma: a primary analysis. *Ann Surg Oncol.* 2021;28:6126-37.
42. Dolina JS, Lee J, Brightman SE, McArdle S, Hall SM, Thota RR, et al. Linked CD4+/CD8+ T cell neoantigen vaccination overcomes immune checkpoint blockade resistance and enables tumor regression. *J Clin Invest.* 2023;133:e164258.
43. Carri I, Schwab E, Trivino JC, von Euw EM, Nielsen M, Mordoh J, et al. VACCIMEL, an allogeneic melanoma vaccine, efficiently triggers T cell immune responses against neoantigens and alloantigens, as well as against tumor-associated antigens. *Front Immunol.* 2025;15:1496204.
44. Xu J, Mu S, Wang Y, Yu S, Wang Z. Recent advances in immunotherapy and its combination therapies for advanced melanoma: a review. *Front Oncol.* 2024;14:1400193.
45. Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, Robert C, Lewis K, Protsenko S, et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF^{V600} mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395:1835-44.
46. Yang R, Cui J. Advances and applications of RNA vaccines in tumor treatment. *Mol Cancer.* 2024;23:226.
47. Malacopol AT, Holst PJ. Cancer vaccines: recent insights and future directions. *Int J Mol Sci.* 2024;25:11256.

Manifestaciones orales en el síndrome de Parry-Romberg

Oral manifestations in Parry-Romberg syndrome

Joaquín Cotella*^{id}, Sabrina Merenzon^{id}, Lola Kuperman-Wilder^{id}, Luciana Cabral-Campana^{id}
y Gabriela Bendjui^{id}

División de Dermatología, Hospital General de Agudos J.M. Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Resumen

El síndrome de Parry-Romberg es un subtipo de morfea lineal cefálica poco frecuente y que representa un desafío para el equipo médico, tanto en el manejo terapéutico como en una evaluación pronóstica fidedigna. Afecta principalmente el territorio innervado por el nervio trigémino y tiene como resultado una atrofia facial unilateral. Las manifestaciones cutáneas y el compromiso bucal pueden coexistir en aproximadamente el 26-47% de los casos. El tratamiento en su etapa inflamatoria temprana evita llegar al estadio de fibrosis. Se presenta una serie de tres casos clínicos con diversas manifestaciones orales, su respuesta al tratamiento y su control evolutivo.

Palabras clave: Morfea. Atrofia hemifacial progresiva. Hemiatrofia facial progresiva. Síndrome de Parry-Romberg. Manifestaciones orales.

Abstract

The Parry-Romberg syndrome is a rare subtype of linear cephalic morphea that poses a challenge for the medical team. It primarily affects the area innervated by the trigeminal nerve, resulting in unilateral facial atrophy. Cutaneous manifestations and oral involvement can coexist in approximately 26-47% of cases. Early treatment during the inflammatory stage prevents progression to fibrotic stages. Here, we present a series of three clinical cases with diverse oral manifestations, their treatment response, and their longitudinal management.

Keywords: Morphea. Progressive hemifacial atrophy. Progressive facial hemiatrophy. Parry-Romberg Syndrome. Oral manifestations.

*Correspondencia:

Joaquín Cotella
E-mail: cotella84@hotmail.com

Fecha de recepción: 07-07-2024

Fecha de aceptación: 13-01-2025

DOI: 10.24875/MCUT.24000058

Disponible en internet: 22-07-2025

Med Cutan Iber Lat Am. 2026;54(1):21-28

www.MedicinaCutaneaIberLatAm.com

1989-8932/© 2025 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El síndrome de Parry-Romberg (SPR), también conocido como atrofia hemifacial progresiva, es un subtipo de morfea lineal cefálica poco frecuente. Se caracteriza por comprometer el territorio innervado por el nervio trigémino¹ y suele ser unilateral, pero en ocasiones puede afectar de manera bilateral el rostro².

La actividad del SPR se evalúa mediante parámetros clínicos y de laboratorio. Se consideran clínicamente los siguientes parámetros para evaluar la actividad de la enfermedad: aparición de nuevas lesiones cutáneas características como placas escleroatróficas tanto hipopigmentadas como hiperpigmentadas, incremento del tamaño de las lesiones previas, eritema, induración y presencia de un halo violáceo periférico. En cuanto a los hallazgos de laboratorio, para evaluar la actividad se consideran la presencia de eosinofilia periférica en sangre y los valores aumentados de velocidad de sedimentación globular (VSG) y de proteína C reactiva (PCR)¹.

A continuación, se presenta una serie de tres casos de SPR con el fin de señalar las múltiples afectaciones que produce esta enfermedad en la cavidad oral, ya sean de mucosa, tejido adiposo, músculos, piezas dentarias o estructuras óseas, así como su tratamiento y su evolución clínica².

Caso clínico 1

Varón de 22 años sin antecedentes patológicos que consultó por una dermatosis asintomática de 5 años de evolución, que inicia como una hiperpigmentación en la región cigomática derecha y evolucionó con aumento de tamaño, asociada a alteraciones en la anatomía facial, evidenciados mediante iconografía previa aportada por el paciente. Agregó como síntoma relevante intensa xerostomía.

En la exploración física presentaba asimetría facial a predominio del lado derecho, con atrofia del hemilabio inferior derecho y desviación de la comisura labial homolateral. En la hemicara derecha se observaban placas escleroatróficas hiperpigmentadas asimétricas de límites indefinidos sobre las regiones frontal, malar y mentoniana que asentaban sobre los territorios innervados por el nervio trigémino. La placa malar a nivel de la zona trigeminal maxilar V2 se extendía hasta el párpado inferior homolateral. En el ojo se observaba atriquia de los dos tercios externos del párpado inferior derecho, que respetaba el último segmento, y leve inyección conjuntival (Fig. 1A). En la cavidad bucal se

evidenció clínicamente ausencia de lagos salivales, atrofia y desviación de la hemilengua derecha, lesiones y placas saburrales linguales, asociado a múltiples caries de primer grado (Figs. 1 B y C), atrofia del frenillo inferior y retracción de encías a nivel de los incisivos inferiores derechos. Además, se visualizó atrofia de los músculos del piso de la boca homolateral y a través de la palpación se detectó atrofia de la glándula salival submandibular derecha e hipoplasia del conducto de desembocadura de la misma (Fig. 1D), al compararlo con el sitio de desembocadura del lado contralateral.

Como diagnóstico presuntivo se planteó SPR, por lo que se realizó manejo multidisciplinario con los servicios de neurología y odontología.

Se solicitaron laboratorios con VSG, PCR y hemograma, y una tomografía computada (TC) de encéfalo, sin encontrar hallazgos patológicos.

Se realizó evaluación odontológica con radiografía panorámica bucal, en la cual se evidenciaron anomalías dentarias con retención ósea de los terceros molares superiores e inferior izquierdo en sentido vertical y del tercer molar inferior derecho en sentido mesioangular, con indicación de extracción, asociado a múltiples caries superficiales.

En cuanto a la evaluación oftalmológica, el test de agudeza visual, el fondo de ojo, la retinografía y la tomografía de coherencia óptica no mostraron particularidades.

Se inició tratamiento con pulsos mensuales de 500 mg de metilprednisolona por día durante 3 días consecutivos por 6 meses, asociado a metotrexato en dosis ascendente hasta 20 mg semanal subcutáneo, ácido fólico 5 mg semanal y tacrolimus en ungüento al 0,1% sobre la placa escleroatrófica en la región cigomática derecha. Luego del tercer pulso de corticoides se evidenció una franca mejoría clínica, con disminución del tamaño de las placas escleroatróficas y de la hiperpigmentación, y menor grado de esclerosis y atrofia. En la cavidad bucal, el paciente presentó disminución de la atrofia de los músculos de la lengua, con menor grado de desviación de esta (Fig. 1B), y mucosas húmedas. En el ojo se observaron signos de repoblación parcial de pestañas del párpado inferior derecho.

Se realizaron restauraciones de caries superficial y el paciente se encuentra en terapia periodontal en plan de extracción de los terceros molares superiores e inferiores.

Caso clínico 2

Mujer de 18 años con antecedente de SPR desde los 6 años, con mala adherencia a los controles de

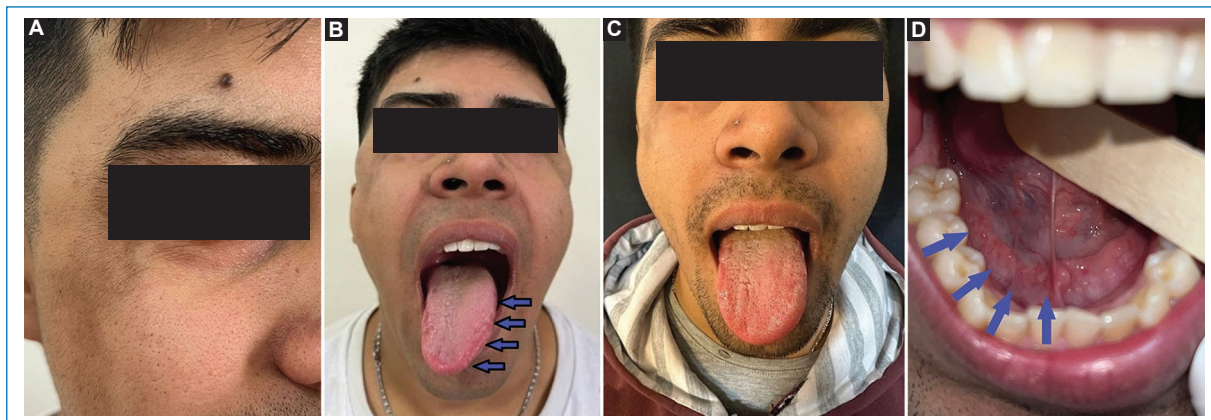


Figura 1. Caso clínico 1. **A:** atriquia de los dos tercios externos del párpado inferior derecho, que respetaba el último segmento, y leve inyección conjuntival. **B:** atrofia de hemilengua derecha con desviación. **C:** mejoría tras el tratamiento, con menor grado de desviación de la lengua. En **B** y **C** se observan fisuras y placas saburrales en la lengua. **D:** hipoplasia del conducto de desembocadura de la glándula salival maxilar inferior derecha y atrofia de los músculos del piso de la boca del lado derecho.



Figura 2. Caso clínico 2. **A:** asimetría facial a predominio izquierdo. Atrofia del hemilabio superior izquierdo y desviación de la comisura labial. Apiñamiento dentario de incisivos centrales, laterales y caninos de la arcada inferior. **B:** disminución de la apertura bucal y asimetría de paladar duro y blando. En **B** y **C** se observa apiñamiento de piezas dentarias y ausencia del primer y el segundo premolares de la arcada maxilar superior izquierda, y desmineralización de las superficies dentales.

salud, por lo que solo realizó tratamientos tópicos sin mejoría. Consultó al servicio tras evidenciar empeoramiento de la clínica, asociado a la aparición de una nueva lesión en la región nasogeniana izquierda.

Al interrogatorio refiere haber comenzado con una mácula hiperpigmentada frontotemporal izquierda con extensión posterior hacia la región malar izquierda. Evolucionó con atrofia hemifacial izquierda en el

territorio innervado por los ramos maxilar V2 y mandibular V3 izquierdo del nervio trigémino.

En la exploración física presentaba asimetría facial a predominio izquierdo con lipoatrofia de fosa temporal, cigomática y malar homolateral, con desviación de la comisura labial y atrofia del hemilabio superior izquierdo (Fig. 2A). Se evidenció una placa escleroatrófica, brillante e hiperpigmentada, de límites difusos, levemente

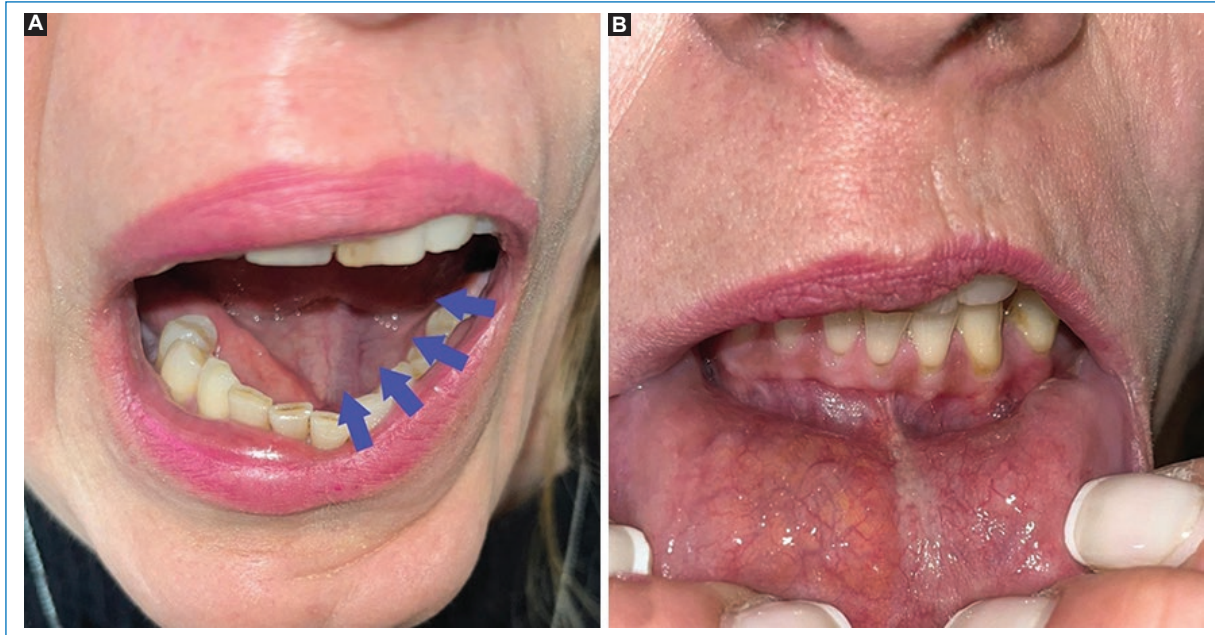


Figura 3. Caso clínico 3. **A:** hipoplasia del conducto de desembocadura de la glándula salival maxilar inferior izquierda. **B:** atrofia de mucosa retrolabial y retracción de encías a nivel de los incisivos inferiores izquierdos.

indurada, en la región hemifrontal izquierda. Se constató un halo violáceo en la periferia de la placa nasogeniana. Asociaba disminución de la apertura bucal, asimetría de paladar duro y blando (Fig. 2B), apiñamiento y ausencia de primer y segundo premolares de la arcada maxilar superior izquierda con desmineralización de las superficies dentales (Figs. 2 B y C). Se observó ausencia de conducto de Stenon homolateral.

Se interpretó el cuadro como reactivación de su enfermedad de base, por lo que se decidió realizar un abordaje multidisciplinario y se solicitaron estudios complementarios. La VSG, la PCR, el hemograma, el test de agudeza visual, el fondo de ojo, la retinografía y la tomografía de coherencia óptica no presentaban cambios patológicos. En la TC de encéfalo y de macizo facial se evidenció, a nivel orbitario izquierdo, una disminución del volumen del continente con reducción del tejido graso intra- y extraconal, asociado a enoftalmos, sin alteraciones corticales. La radiografía panorámica bucal mostró retención del tercer molar, junto con apiñamiento y ausencia de piezas dentarias.

Se inició tratamiento con pulsos mensuales de 500 mg de metilprednisolona por día durante 3 días consecutivos por 6 meses, asociado a metotrexato en dosis ascendente hasta 20 mg semanal por vía subcutánea y ácido fólico 5 mg semanal. Durante el curso del cuarto pulso de corticoides se evidenció una placa

alopécica en la región frontal izquierda, por lo que se realizó el diagnóstico clínico de morfea lineal en «golpe de sable» asociada. Luego de 6 meses de haber finalizado los pulsos se constató mejoría clínica, con signos de repoblación capilar parcial de la placa. Se observó una leve mejoría, con disminución del tamaño de las placas escleroatróficas cutáneas y de la hiperpigmentación. Respecto al compromiso bucal, no presentó cambios.

Caso clínico 3

Mujer de 46 años con antecedente de SPR desde los 16 años de edad, por el cual realizó únicamente tratamientos estéticos sin mejoría clínica. Al interrogatorio dirigido refirió haber comenzado a los 13 años con un cuadro clínico caracterizado por reabsorción de tejido adiposo en la hemicara izquierda, asociado a parestesias homolaterales, que se exacerbó a los 16 años posterior a un embarazo. Consultó al servicio de cirugía plástica, donde le realizaron aplicación de metacrilato y grasa autóloga en la región facial afectada. Tras no presentar mejoría luego de tratamientos estéticos, consultó con el servicio de Dermatología.

En la exploración física presentaba asimetría facial a predominio izquierdo con lipoatrofia de fosa temporal, cigomática y malar, con desviación de la comisura

Tabla 1. Comparación de las distintas afecciones bucales de los casos clínicos

Manifestaciones clínicas	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Atrofia unilateral de la lengua y desviación	✓		✓
Alteraciones del paladar duro y blando		✓	✓
Atrofia y debilidad de músculos de la masticación		✓	✓
Ausencia de glándula salival maxilar inferior	✓		
Hipoplasia de conductos de desembocadura de glándulas salivales	✓	✓	✓
Asimetría facial	✓	✓	✓
Atrofia de labios con desviación de la comisura labial	✓	✓	✓
Raíces cortas y retracción de encías	✓	✓	✓
Ausencia de piezas dentarias		✓	✓
Maloclusión bucal y mordida cruzada por problemas dentarios	✓	✓	✓
Apiñamiento dentario		✓	✓

labial y atrofia del hemilabio inferior y superior homolateral. En la cavidad bucal se observaban asimetría del paladar duro y blando, atrofia de la hemilengua izquierda con desviación de esta, hipoplasia de conducto de desembocadura de la glándula salival submandibular (Fig. 3A), atrofia de mucosa retrolabial y atrofia y retracción de encías a nivel de los incisivos izquierdos (Fig. 3B).

Con diagnóstico de SPR, se realizaron estudios complementarios para evaluar la presencia de actividad y un eventual tratamiento. Como hallazgos patológicos, en la ecografía de partes blandas se evidenció en la mejilla izquierda una zona ecogénica por encima del plano óseo entre el ángulo de la mandíbula y la parte anterior del labio, una zona anecogénica en el sector del ala izquierda de la nariz y dos formaciones hipoeogénicas que podrían corresponder a residuo del material inyectado.

Se concluyó que su enfermedad no estaba en actividad, por lo que se optó por un tratamiento expectante, en plan de realización de cirugía facial con lipoinjerto.

En la tabla 1 se adicionan otros hallazgos observados en los pacientes y se realiza una comparación de sus distintas afecciones bucales.

Discusión

El SPR es una patología poco frecuente, con una incidencia de 0.3 a 3 casos por cada 100,000

habitantes anualmente, que suele afectar con más frecuencia al sexo femenino en una relación de 4.6:1. En la infancia, el 90% de los casos son diagnosticados entre los 2 y los 14 años, y en los adultos el pico de incidencia es en la quinta década de la vida³. Según un artículo publicado recientemente, el tipo predominante de morfea es el lineal, seguido del panesclerótico y el circunscrito. El subtipo predominante lineal se observa con más frecuencia en las extremidades, seguido del SPR y el subtipo «golpe de sable»⁴. Las manifestaciones cutáneas y el compromiso bucal pueden coexistir en aproximadamente el 26-46% de los casos⁵.

La patogénesis de la morfea aún no se comprende del todo. Se incluyen varios factores: genéticos (genes HLA de clase I y II), ambientales como las infecciones (virus de Epstein-Barr, virus varicela-zóster y *Borrelia burgdorferi*), traumas locales, operaciones quirúrgicas, radiación, vacunas, disfunción autoinmunitaria con producción anormal de citocinas o disfunción vascular, que pueden desempeñar un papel en el desarrollo de la morfea. En general, se pueden distinguir tres fases: una fase inflamatoria temprana, una fase fibrosa/esclerótica y una fase atrófica⁶.

El SPR presenta un curso lento y progresivo, de 2 a 20 años, y luego alcanza la etapa de estabilización⁶. Se caracteriza por presentar atrofia hemifacial de la piel, anexos cutáneos, mucosa, tejido celular subcutáneo, músculos y cartílago, y compromete estructuras óseas de la cara y del cráneo^{7,8}.

Tabla 2. Descripción del compromiso bucal en el síndrome de Parry-Romberg

Tejidos blandos	Óseos y dentarios
Atrofia unilateral de la lengua y desviación ^{2,4,8}	Hipoplasia de mandíbula y maxilar ^{3,4,7}
Deficiencias en el paladar duro y blando con asimetría ^{2,8}	Maloclusión bucal y mordida cruzada por problemas dentarios ^{4,7}
Atrofia y debilidad de los músculos de la masticación y del piso de la boca ^{2-4,8}	Ausencia de piezas dentarias ^{3,4,7,8}
Atrofia o ausencia de glándulas salivales maxilares superiores o inferiores ^{2,4}	Erupción tardía de dientes ^{3,4,7,8}
Hipoplasia de conductos de desembocadura de glándulas salivales	Apiñamiento dentario ^{3,4,7}
Asimetría facial ^{2,3}	Raíces cortas y retracción de encías ^{3,4,7}
Atrofia de labio inferior o superior con exposición de dientes ^{2,4}	Atrofia de raíces ^{3,4,7,8}
Desviación de la comisura labial ^{2,7,8}	Pérdida del esmalte dentario con aumento de caries tempranas ^{4,8}

En cuanto a su gravedad, se clasifica en leve, caracterizada por atrofia de la piel y del tejido celular subcutáneo, que afecta solo el territorio de una de las ramas sensitivas del nervio trigémino, sin compromiso óseo; moderado, con atrofia cutánea y del tejido celular subcutáneo, con afectación de dos territorios del nervio trigémino, sin compromiso óseo; y grave, con atrofia extendida que afecta los tres territorios del nervio trigémino, o con cualquier compromiso óseo⁹.

En la cavidad oral se describe el compromiso de tejidos blandos, mucosas, músculos de la lengua y de la masticación, mandíbula, glándulas y conductos salivales, y a su vez se produce compromiso dentario, con deterioro del esmalte y pérdida de piezas dentarias por falta de saliva, provocando dificultad para ciertas funciones bucales, como comer, gesticular y sonreír. La afectación de los músculos de la masticación puede causar problemas en el habla, masticación dolorosa, espasmos, bloqueo de la mandíbula y dolor en la articulación temporomandibular. En la [tabla 2](#) se describen estas alteraciones en mayor profundidad.

El diagnóstico de SPR es clínico¹⁰. Ante la duda diagnóstica se puede realizar biopsia profunda en el borde inflamatorio o de la zona de esclerosis central¹. No presenta elementos patognomónicos, pero sí sugestivos. Histológicamente se caracteriza por presentar en las etapas tempranas un infiltrado linfocitario perivascular, con células plasmáticas en la dermis reticular, células endoteliales y haces de colágeno engrosados; en las etapas tardías, el infiltrado inflamatorio

desaparece y los haces de colágeno de la dermis infiltran y se extienden hacia la grasa subcutánea¹¹.

Evaluar la actividad de la enfermedad es de suma importancia para tomar decisiones terapéuticas. Para ello se puede utilizar la escala LoSCAT, que está compuesta por un índice de actividad (LoSAI) y un índice de daño (LoSDI), junto con la evaluación global del médico tanto de la actividad de la enfermedad (PGA-A) como del daño (PGA-D). Unos puntajes del LoSAI de 0 a 4 indican actividad leve, de 5 a 12 actividad moderada, y de 13 en adelante, actividad grave¹².

En cuanto a la clasificación de las escalas en actividad leve, moderada y severa, se corresponden con los puntajes del índice de actividad del LoSCAT (LoSAI) de 0 a 4, de 5 a 12 y de 13 en adelante, y con los puntajes de la evaluación global del médico de la actividad (PGA-A) de 0 a 10, de 11 a 30 y de 31 en adelante. En lo que respecta a la escalas de daños, leve, moderado y grave se corresponden con los puntajes del LoSCAT (LoSDI) de 0 a 10, de 11 a 15 y de 16 en adelante, y con los puntajes de la evaluación global del médico del daño (PGA-D) de 0 a 18, de 19 a 30 y de 31 en adelante¹². A su vez, se utiliza la ecografía Doppler, en la cual los signos de mayor sensibilidad para detectar actividad son la hipervascularización dérmica o hipodérmica y el aumento de ecogenicidad en la hipodermis¹³. En comparación con las lesiones inactivas, mediante termografía se ha detectado un aumento en la temperatura superficial y en el flujo sanguíneo en las lesiones activas¹⁴. Se consideran parámetros de laboratorio como la VSG, la PCR y la eosinofilia, cuyos valores aumentados pueden indicar actividad de la enfermedad¹⁵.

El objetivo principal del tratamiento es detener la actividad de la enfermedad y de forma secundaria lograr una mejoría clínica y estética. En los casos clínicos 1 y 2 se realizó tratamiento con metotrexato, que es la terapia estándar en las etapas tempranas del SPR². Debido a su acción retardada de 2 a 3 meses, se inició de manera simultánea tratamiento con pulsos de corticoides mensuales⁷. Otros agentes inmunosupresores que se han probado con éxito variable son ciclosporina, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, antimaláricos y fototerapia PUVA, UVA1, UVA de banda ancha y UVB de banda estrecha¹¹. Aunque se pueden utilizar corticoides por vía oral, en estos casos se prefirieron los pulsos intravenosos por presentar menos efectos adversos.

En etapas avanzadas de la enfermedad, cuando se evidencian lesiones irreversibles, se debe considerar el tratamiento de rehabilitación con fisioterapia. Se puede optar por un tratamiento quirúrgico, como injerto de grasa, lipoinyección y rellenos de tejido blando, inyecciones de grasa autóloga, injertos de grasa dérmica y colgajos adipofasciales¹⁶.

A pesar de la gran variedad de terapias disponibles, tratar la morfea sigue siendo un desafío debido a la alta morbilidad asociada con los tratamientos a largo plazo. Además, muchos pacientes experimentan recaídas al suspender la terapia y otros no responden a las opciones de tratamiento más comunes. Esto ha llevado a explorar nuevos objetivos terapéuticos que actualmente están en estudio, como el uso de abatacept e inhibidores JAK, incluyendo tofacitinib y baricitinib, así como de anticuerpos monoclonales, como tocilizumab, y el trasplante autólogo de células madre^{6,11}. Otra alternativa emergente bajo investigación es el uso de secukinumab¹⁷.

Conclusiones

Esta serie de casos permite identificar el grave compromiso anatómico, funcional y estético del SPR, que provoca una gran alteración en la calidad de vida de los pacientes.

Se debe manejar de manera interdisciplinaria desde el inicio de la enfermedad con los servicios de oftalmología, neurología y odontología, con especialistas en medicina y patología bucal, cirugía plástica y maxilofacial, y kinesiología.

De acuerdo con nuestra experiencia, al momento no encontramos relación entre el grado de afectación y el compromiso cutáneo y de la mucosa oral.

El correcto examen físico bucal con registro iconográfico en cada consulta y sus respectivos estudios

complementarios permitirán el diagnóstico y un tratamiento agresivo temprano. El rol del dermatólogo es detener el estadio inflamatorio de manera oportuna para evitar la evolución a fibrosis y atrofia irreversible.

Agradecimientos

Los autores agradecen al servicio de dermatología del Hospital General de Agudos J.M. Ramos Mejía.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido ninguna fuente de financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales para esta investigación.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de su centro sanitario/institución para acceder a los datos de las historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial (IA). Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Röcken M, Ghoreschi K. Morfea y liquen escleroso. En: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editores. *Dermatología*. 4.ª ed. Barcelona, España: Elsevier; 2019. p. 707-21.
2. Al-Aizari NA, Azzeghalby SN, Al-Shamiri HM, Darwish S, Tarakji B. Oral manifestations of Parry-Romberg syndrome: a review of literature. *Avicenna J Med*. 2015;5:25-8.
3. Pedowska M, Ptasiwicz M, Szumilo J, Chalas R. Morphological and clinical picture of the morphea in the oral cavity. *Folia Morphol (Warsz)*. 2022;81:544-50.
4. Orsi VC, Costa LS, Wilder LK, Cilio A, Muhafra D, Bendjui G. Morfeas: variantes clínicas y su manejo en un hospital de tercer nivel. Estudio retrospectivo de 12 años. *Dermatol Argent*. 2024;30:78-83.
5. Ullman S, Danielsen PL, Fledelius HC, Daugaard-Jensen J, Serup J. Scleroderma en coup de sabre, Parry-Romberg hemifacial atrophy and associated manifestations of the eye, the oral cavity and the teeth: a Danish follow-up study of 35 patients diagnosed between 1975 and 2015. *Dermatology*. 2021;237:204-12.

6. Papara C, De Luca DA, Bieber K, Vorobyev A, Ludwig RJ. Morphea: the 2023 update. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1108623.
7. Arif T, Fatima R, Sami M. Parry-Romberg syndrome: a mini review. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*. 2020;29:193-9.
8. Shah JR, Juhász C, Kupsky WJ, Asano E, Sood S, Fain D, et al. Rasmussen encephalitis associated with Parry-Romberg syndrome. *Neurology*. 2003;61:395-7.
9. El-Kehdy J, Abbas O, Rubeiz N. A review of Parry-Romberg syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:769-84.
10. Shah SS, Chhabra M. Parry-Romberg syndrome. 2022 Nov 8. En: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 January.
11. Kreuter A, Moinsadeh P, Kinberger M, Horneff G, Worm M, Werner RN, et al. S2k guideline: diagnosis and therapy of localized scleroderma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2024;22:605-20.
12. Teske NM, Jacobe HT. Using the Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool (LoSCAT) to classify morphea by severity and identify clinically significant change. *Br J Dermatol*. 2020;182:398-404.
13. Wortsman Cánovas X. Ecografía Doppler color en dermatología. *Rev Chilena Dermatol*. 2014;30:14-26.
14. Li SC, Liebling MS. The use of Doppler ultrasound to evaluate lesions of localized scleroderma. *Curr Rheumatol Rep*. 2009;11:205-11.
15. Rodríguez-Salgado P, García-Romero MT. Morfea: revisión práctica de su diagnóstico, clasificación y tratamiento. *Gac Med Mex*. 2019;155:522-31.
16. Vailenti L, Soresina M, Menozzi A. Parascapular free flap and fat grafts: combined surgical methods in morphological restoration of hemifacial progressive atrophy. *Plast Reconstr Surg*. 2005;116:699-711.
17. Sideris E, de Zwaan S. Secukinumab treatment of Parry-Romberg syndrome. *JAAD Case Rep*. 2020;6:1082-4.

Serie de casos y consideraciones en el abordaje del carcinoma sebáceo: factores de alto riesgo clínicos e histopatológicos y propuesta de una guía para el reporte histopatológico

Case series and considerations in the approach of sebaceous carcinoma: clinical and histopathological high-risk factors and proposal of a histopathologic report guideline

Verónica Palacio-Aragón^{1*}, María J. Sanchez-Zapata², Paula A. Dubeibe¹, Fernando Bulla-Alcalá² y Miguel Olmos-Pérez¹

¹Department of Dermatology, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José de Bogotá; ²Department of Dermatology, Universidad El Bosque. Bogota, Colombia

Resumen

Introducción: El carcinoma sebáceo (CS) es un tumor raro y agresivo, frecuentemente mal diagnosticado debido a su presentación variable. **Objetivo:** Describir las características clínicas e histopatológicas del CS, identificar factores de alto riesgo para desenlaces adversos y proponer un informe patológico estandarizado. **Métodos:** Serie de casos de 15 pacientes en Bogotá, Colombia. **Resultados:** La evaluación histológica mostró patrones de diferenciación diversos, con características pronósticas clave como invasión perineural, patrón pagetoide e índice de proliferación Ki67 elevado. La cirugía micrográfica de Mohs fue el tratamiento más utilizado. Solo se observó una recurrencia. **Conclusiones:** La heterogeneidad funcional e histológica del CS resalta la necesidad de informes estandarizados que orienten el tratamiento y mejoren los resultados.

Palabras clave: Neoplasias de las glándulas sebáceas. Neoplasias del párpado. Síndrome de Muir-Torre. Cirugía de Mohs. Neoplasias cutáneas.

Abstract

Background: Sebaceous carcinoma (SC) is a rare, aggressive tumor often misdiagnosed due to variable presentation. **Objective:** The aim of this study was to describe clinical and histopathological features of SC, identify high-risk factors for adverse outcomes, and propose a standardized pathology report. **Methods:** This was a case series of 15 patients in Bogotá, Colombia. **Results:** Histological evaluation revealed diverse differentiation patterns, with key prognostic features including perineural invasion, pagetoid spread, and high Ki67 proliferation index. Mohs micrographic surgery was the most frequently used treatment. Only one recurrence was observed. **Conclusions:** Functional and histological heterogeneity in SC highlights the need for standardized reports to guide treatment and improve outcomes.

Keywords: Sebaceous gland neoplasms. Eyelid neoplasms. Muir-Torre syndrome. Mohs surgery. Skin neoplasms.

*Correspondencia:

Verónica Palacio-Aragón
E-mail: vpalacio@fucsalud.edu.co

Fecha de recepción: 09-04-2025

Fecha de aceptación: 24-06-2025

DOI: 10.24875/MCUT.M26000032

Disponible en internet: 04-03-2026

Med Cutan Iber Lat Am. 2026;54(1):29-37

www.MedicinaCutaneaLA.com

1989-8932/© 2025 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El carcinoma sebáceo (CS) es un tumor maligno poco frecuente que se origina en las glándulas sebáceas y constituye la tercera neoplasia maligna más común del párpado. El CS presenta altas tasas de recurrencia, potencial de metastatizar y puede ser fatal en algunos casos¹. En este sentido, realizar un diagnóstico oportuno y considerar las opciones terapéuticas disponibles es fundamental para mejorar el pronóstico del paciente. La incidencia estimada del CS es de 1-2 casos por cada 1.000.000 de personas². Hasta el 60% de todos los CS descritos son perioculares, localizados en el párpado superior, y se originan en glándulas sebáceas asociadas a folículos pilosos o en las glándulas de Meibomio y de Zeis de los párpados y la carúncula³. Por otra parte, el CS extraocular suele aparecer en la cabeza y el cuello⁴. Dependiendo de la clasificación anatómica, el tumor presenta distintos comportamientos, orígenes, antecedentes genéticos y asociaciones con otras neoplasias, como el síndrome de Muir-Torre (SMT)^{3,5-7}. El CS tiene una presentación clínica similar a la de otros tumores benignos o malignos y enfermedades inflamatorias, lo que a menudo retrasa el diagnóstico y empeora el pronóstico.

Nuestro objetivo es presentar una caracterización clínica de pacientes diagnosticados con CS peri- y extraocular en nuestra población y valorar los factores de riesgo asociados a una mayor probabilidad de diseminación locorregional o a distancia, recurrencia y mortalidad. Esto permitirá identificar a aquellos pacientes que podrían beneficiarse de estudios de estadificación más extensos. También, pretendemos, a partir de nuestra propia experiencia, de entre la serie de casos y revisión de la literatura, estandarizar las características de su presentación clínica y de los hallazgos histopatológicos, y proponer una guía para el informe histopatológico. Nuestro propósito es contribuir a una mejor comprensión del CS, influyendo en futuras estrategias de manejo de estos pacientes.

Materiales y métodos

Se describe una serie de casos de quince pacientes diagnosticados con CS peri- y extraocular entre 2015 y 2023 en 2 centros dermatológicos de Bogotá (Colombia). Se revisaron las historias clínicas de los pacientes. Se analizaron variables sociodemográficas y clínicas, incluido el sexo, el fototipo de piel, las comorbilidades, la clasificación anatómica del CS, los hallazgos histopatológicos y la presencia de factores

de riesgo (párpado superior, extensión orbitaria, grado de diferenciación, marcadores inmunohistoquímicos, diseminación pagetoide, invasión perineural, antecedentes de inmunosupresión o radioterapia). El manejo de la mayoría de los pacientes fue coordinado con especialistas en cirugía de Mohs y oculoplástica. La información faltante se registró como no descrita.

Resultados

En nuestra serie de 15 pacientes con CS, 6 presentaban CS periocular y 9 CS extraocular. La relación mujer:varón fue de 1:2, con una media de edad de 71,8 años. Casi todos los pacientes presentaban fototipo cutáneo III o IV de Fitzpatrick. Se debe mencionar que casi todos los pacientes varones presentaron tumores extraoculares y todos los tumores perioculares se localizaron en el párpado inferior y el CS extraocular se halló con mayor frecuencia en el cuero cabelludo. Ocho casos mostraron una presentación clínica difusa. La duración media del tumor previa al diagnóstico fue de 24 meses, con una mediana de 13,1 meses. Solo 1 paciente tenía antecedente de inmunosupresión y otro un diagnóstico previo de SMT (Tabla 1).

El análisis histopatológico reveló 5 casos con diferenciación basaloide, 4 con diferenciación escamosa y 2 con invasión perineural. La inmunohistoquímica mostró positividad para el EMA en 9 casos y para receptores androgénicos en 7. Cero pacientes con CS periocular presentaron extensión orbitaria o cantal o enfermedad metastásica al momento del diagnóstico (Tabla 2). La cirugía micrográfica de Mohs (CMM) se realizó en el 80% de los pacientes. Se observó una recurrencia local en el paciente más joven de la serie 7 meses tras la CMM, que, en la actualidad, se encuentra en proceso de exenteración. No se han descrito más recurrencias, con períodos de seguimiento entre 1 y 8 años.

La figura 1 muestra la imagen clínica de una paciente de 48 años con un tumor de crecimiento rápido en el párpado inferior de 18 meses de evolución (Caso n.º 5). La figura 2 ilustra la imagen clínica de un varón de 72 años un nódulo subcutáneo asintomático de crecimiento lento en la mejilla derecha de 3 años de evolución (Caso n.º 15).

Discusión

Generalidades del CS

El CS representa entre el 0,2 y el 4,6% de todas las neoplasias cutáneas malignas⁵ y entre el 0,6 y el 10,2%

Tabla 1. Características sociodemográficas

N.º	Edad	Sexo	Fototipo cutáneo	Subtipo de CS	Localización	Tamaño tumoral (mm)	Tiempo de evolución (meses)	Antecedentes de cáncer cutáneo	Condiciones asociadas
1	62	Masculino	III	Ocular	Párpado inferior	4	1	No	No
2	68	Femenino	IV	Ocular	Párpado inferior	144	1,4	No	No
3	74	Femenino	III	Ocular	Párpado inferior	24	Desconocido	CBC	No
4	75	Masculino	III	Ocular	Párpado inferior	36	1,5	CEC	No
5	48	Femenino	IV	Ocular	Párpado inferior	18	2,5	No	No
6	84	Femenino	II	Ocular	Párpado inferior	22	1	No	No
7	75	Masculino	III	Extraocular	Mejilla	6	3,5	CS	SMT
8	58	Masculino	III	Extraocular	Nariz	12	0,8	No	No
9	78	Masculino	III	Extraocular	Extremidad	12	2,5	CBC	No
10	89	Masculino	IV	Extraocular	Cuero cabelludo	2	5	No	No
11	83	Masculino	III	Extraocular	Cuero cabelludo	11	1,5	No	No
12	68	Masculino	III	Extraocular	Cuero cabelludo	2	2,5	No	Inmunosupresión
13	75	Femenino	II	Extraocular	Cuero cabelludo	25	6	No	No
14	68	Masculino	IV	Extraocular	Nariz	12	1	No	No
15	72	Masculino	III	Extraocular	Mejilla	36	3	No	No

CBC: carcinoma basocelular; CEC: carcinoma escamocelular; SMT: síndrome de Muir-Torre; CS: carcinoma sebáceo; Ca: cáncer.

**Figura 1.** Nódulo subcutáneo en la mejilla derecha.**Figura 2.** En el margen palpebral inferior derecho se observa una placa eritematosa difusa, con bordes mal definidos y escamas amarillentas en el canto lateral, con eritema leve de la conjuntiva.

de los tumores palpebrales⁸. Aunque es un hallazgo raro, también es un hallazgo potencialmente agresivo

Tabla 2. Características clínicas e histopatológicas

N°	Patrón clínico	Patrón de crecimiento	Tipo celular infiltrativo predominante	Grado de diferenciación	Otras características histológicas			Inmunohistoquímica					
					Invasión perineural	Invasión linfovascular	Diseminación pagetoide	RA	Adipofilina	Factor XIIIa	Ki-67	EMA	Ber-EP4
1	Nodular	Lobular	No reportado	No reportado	-	-	-	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
2	Nodular	Lobular	Basaloide	No reportado	-	-	-	N/A	+	N/A	N/A	+	N/A
3	Difuso	Comedoacinar	Basaloide	No reportado	+	-	-	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
4	Nodular	No reportado	Escamoide	No reportado	-	-	-	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
5	Difuso	Comedoacinar	Basaloide	Moderadamente diferenciado	-	-	-	N/A	N/A	N/A	+	+	N/A
6	Difuso	No reportado	No reportado	No reportado	-	-	-	+	N/A	N/A	N/A	+	-
7	Difuso	Lobular	Basaloide	No reportado	-	-	-	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
8	Difuso	No reportado	No reportado	No reportado	-	-	-	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
9	Difuso	No reportado	Escamoide	No reportado	-	-	-	+	N/A	N/A	N/A	+	-
10	Nodular	No reportado	Escamoide	No reportado	-	-	-	N/A	N/A	N/A	N/A	+	N/A
11	Difuso	Lobular	Escamoide	No reportado	-	-	-	+	N/A	N/A	N/A	+	-
12	Difuso	Lobular	Escamoide	No reportado	-	-	-	+	N/A	N/A	N/A	+	+
13	Nodular	Lobular	No reportado	No reportado	-	-	-	+	N/A	N/A	N/A	+	+
14	Nodular	Lobular	Basaloide	No reportado	-	-	-	+	N/A	N/A	N/A	+	-
15	Nodular	No reportado	No reportado	No reportado	+	-	-	+	N/A	N/A	+	+	+

RA: receptores androgénicos; N/A: información no disponible.

y letal debido a su comportamiento, que puede variar desde invasión local y recurrencia hasta el desarrollo de metástasis en ganglios linfáticos regionales y órganos distantes⁴, con una supervivencia global a 5 años descrita en el 78% para enfermedad localizada o regional y el 50% para enfermedad metastásica⁹.

Es la 3ª neoplasia maligna del párpado más frecuente a nivel mundial tras el carcinoma basocelular (CBC) y el carcinoma escamocelular (CEC)⁵. El CS sobreviene con mayor frecuencia en adultos mayores, con un rango de edad de 60-79 años, como en nuestra serie. Afecta a hombres y mujeres de manera similar (58 frente al 60%), con una mayor proporción de CS ocular en mujeres (70 frente al 51%)¹⁰.

El CS ocular presenta una clínica diversa y suele afectar el párpado superior, dada la abundancia de glándulas de Meibomio¹¹. Comúnmente se manifiesta como un nódulo solitario, indoloro, sólido, firme y de color amarillento o rosado, con crecimiento rápido⁵. No obstante, también puede presentarse como un engrosamiento difuso y unilateral del párpado, generalmente sin un margen bien definido y con aspecto inflamatorio¹². Debido a su presentación inespecífica, el CS ocular suele confundirse en etapas tempranas con afecciones inflamatorias benignas como el chalazión, la blefaritis y/o la queratoconjuntivitis. Otros diagnósticos diferenciales son el granuloma piógeno, el CBC, el CEC y el tumor de células de Merkel^{5,8}. Esto conduce con frecuencia a un retraso diagnóstico significativo y a un posible empeoramiento del pronóstico, con retrasos diagnósticos descritos de hasta 3 años¹⁰.

El CS extraocular representa aproximadamente el 25-30% de todos los CS y suele presentarse en la cabeza y el cuello, áreas ricas en glándulas sebáceas; no obstante, también puede aparecer en el área genital, las glándulas parótidas y submandibulares, el conducto auditivo externo, así como en el tronco o las extremidades superiores. Habitualmente se presenta como nódulos dérmicos o subcutáneos firmes, indolores, de color rosado, rojo o amarillo, de crecimiento lento, con tamaños entre 6 mm y 20 cm¹³.

Patogénesis y factores de riesgo

La mayoría de los CS se presentan de novo. El CS se origina a partir de células de las glándulas sebáceas, lo que explica que la mayoría de estos tumores se localicen en la región periocular, comúnmente en el párpado superior. Estudios recientes en animales y humanos sugieren que también pueden originarse a partir de otras poblaciones de células madre multipotentes

más primitivas, con capacidad de diferenciarse en múltiples direcciones, incluida la línea sebácea, lo que explicaría su aparición extraocular en aproximadamente el 25% de los casos, como en cabeza y cuello (20%), áreas del tronco con folículos pilosos y región genital (5%)⁴. Aunque su patogénesis aún no termina de entenderse del todo, existen ciertos factores de riesgo asociados al desarrollo del CS, entre ellos la radiación ultravioleta, la edad avanzada, la predisposición genética, la inmunosupresión, la radioterapia previa y, en algunos reportes, la exposición al virus del papiloma humano¹⁴.

Dermosopia

Aunque los hallazgos dermatoscópicos en el CS son inespecíficos, pueden ser una herramienta valiosa que ayude a diferenciar las neoplasias sebáceas benignas y malignas de otros tumores cutáneos. El CS suele presentar un fondo amarillento heterogéneo¹³, áreas blanquecino-rosadas, nidos ovoides azulados, áreas azuladas sin estructura¹⁵, un patrón vascular polimorfo con vasos lineales irregulares y arborizantes, y ulceración⁵. Cheng et al. informaron que las estructuras amarillentas en el CS son el principal hallazgo dermatoscópico para diferenciarlo del CEC y el CBC, mientras que los glóbulos purpúreos, las manchas y bandas blancas brillantes, y las áreas blanquecino-rosadas permiten distinguir el CS de otros tumores sebáceos⁵. Sin embargo, no es factible basarse únicamente en la dermoscopia; la historia clínica y la patología son fundamentales para el diagnóstico.

Características histopatológicas

La biopsia es determinante para establecer el diagnóstico de CS; la muestra debe ser representativa de la lesión. Los hallazgos histopatológicos son variables; en general, el CS es un tumor dérmico no encapsulado compuesto por células sebáceas basofílicas con vacuolización citoplasmática, dispuestas en lóbulos o láminas separadas por un estroma fibrovascular¹⁶. Puede existir un grado variable de diferenciación sebácea y atipia, con núcleos hipercromáticos, nucléolos prominentes y citoplasma escaso. Dada su similitud histológica con otras neoplasias, las tinciones especiales y la correlación clinicopatológica son obligatorias para realizar el diagnóstico correcto. Los patrones de crecimiento pueden ser lobular, comedo-acinar, papilar o mixto. También puede observarse diseminación pagetoide, común en el CS ocular, lo que confiere un

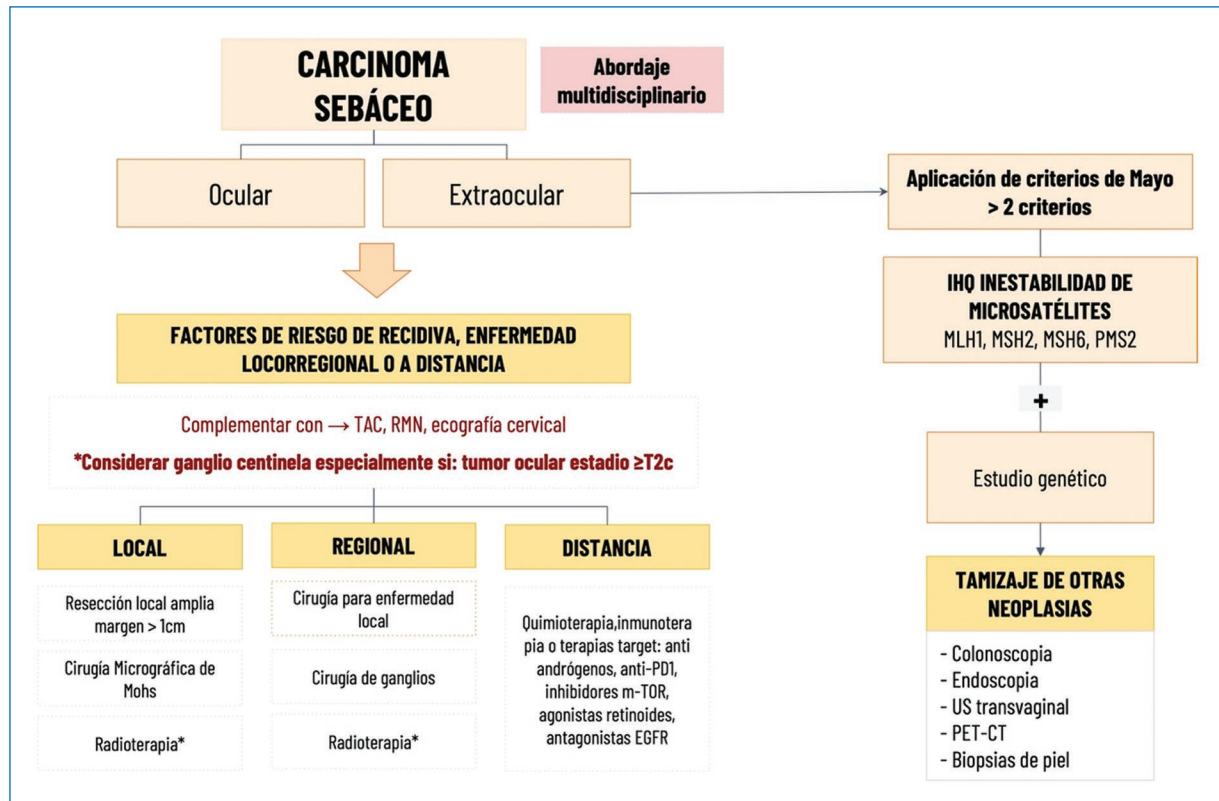


Figura 3. Algoritmo para el abordaje del carcinoma sebáceo.

peor pronóstico¹⁶. El CS puede expresar distintos patrones de diferenciación histopatológica y diferentes tipos celulares infiltrativos: escamoide, basaloide, adenóide, de células fusiformes y CS bien diferenciado¹⁷. La inmunohistoquímica es importante para diferenciarlo de otros tumores epiteliales y anexiales (Tabla 3). Aunque el CS no es un tumor prevalente, clínicos y patólogos deben tener en cuenta esta posibilidad diagnóstica. En el contexto clínico adecuado, con alta sospecha en la tinción con hematoxilina-eosina, una inmunohistoquímica apropiada permitirá un diagnóstico correcto y temprano.

El factor nuclear XIIIa es un marcador superior para distinguir entre neoplasias sebáceas y no sebáceas, con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de neoplasias sebáceas que otros marcadores¹⁸. Tanto la adipofilina como los receptores androgénicos son marcadores sensibles con buena sensibilidad para el CS, especialmente en tumores mal diferenciados^{19,20}. La perilipina es otra proteína asociada a gotas lipídicas con una especificidad elevada cercana al 98%, pero con baja sensibilidad²¹.

Otras tinciones utilizadas para diferenciar el CS de neoplasias como el CBC o el CEC son el EMA y la molécula de adhesión celular epitelial (BerEP4)¹⁹. El

Tabla 3. Inmunohistoquímica en el diagnóstico diferencial del carcinoma sebáceo

Marcador inmunohistoquímico	CS	CBC	CEC
Factor nuclear XIIIa	+	-	-
Receptor androgénico	+	+/- (focal)	-
Adipofilina	+	-	-
Perilipina	+	-	-
BerEP4	+/-	+	-
EMA	+	-	+

CS: carcinoma sebáceo; CBC: carcinoma basocelular; CEC: carcinoma escamocelular; EMA: antígeno de membrana epitelial; BerEP4: molécula de adhesión celular epitelial.

índice de proliferación Ki-67 y el porcentaje de núcleos tumorales positivos para p53 también parece que tienen valor diagnóstico y pronóstico en el CS¹⁷.

En la actualidad, no existe consenso sobre qué variables histológicas deben incluirse en los informes anatómopatológicos del CS. Tal y como se observa en nuestros casos y en muchos otros descritos en la literatura médica, tanto los informes histopatológicos como las tinciones inmunohistoquímicas varían

Tabla 4. Propuesta de informe anatomopatológico para el carcinoma sebáceo

Localización	Párpado (superior, inferior)/Extraocular
Patrón de crecimiento histológico	Lobulillar, comedo-acinar, papilar, mixto
Tipo celular infiltrativo predominante	Escamoide, basaloide, adenoide, fusiforme y carcinoma sebáceo diferenciado
Grado de diferenciación histológica	Bien, moderadamente o pobremente diferenciado
Otras características histológicas	Invasión perineural → positiva (< 100 µm, > 100 µm) o negativa Invasión linfovascular → positiva o negativa Diseminación pagetoide → positiva o negativa
IHQ	Receptor androgénico Factor nuclear XIIIa Adipofilina Perilipina Ki-67 (índice de proliferación) Marcadores adicionales para diferenciar de otras neoplasias epidérmicas: EMA, BerEP4, CK-19

CS: carcinoma sebáceo; IHQ: inmunohistoquímica; EMA: antígeno de membrana epitelial; BerEP4: molécula de adhesión celular epitelial; CK-19: citoqueratina 19.

ampliamente. Parecido al abordaje adoptado en el melanoma, resulta esencial proponer un informe anatomopatológico sinóptico para el CS y estandarizar las tinciones necesarias para establecer un diagnóstico correcto cuando existe alta sospecha de CS.

La [tabla 4](#) propone un modelo de informe basado en nuestra experiencia en 2 centros de Bogotá y avalado por la literatura revisada; su adopción definitiva requerirá estudios multicéntricos y consenso de expertos. Esto no solo mejoraría el manejo del paciente al garantizar la consistencia en los informes, sino que también facilitaría el acceso a los datos, apoyando así futuros avances en la investigación en esta área.

Abordaje del paciente con sospecha de CS (Fig. 3)

Ante la sospecha clínica de CS, es esencial un abordaje sistemático y bien estructurado que garantice una atención óptima. El primer paso es obtener la confirmación histopatológica, ya que sigue siendo el patrón oro diagnóstico. Es fundamental considerar las características histológicas específicas que diferencian el CS de otras neoplasias cutáneas y distinguir todos los ítems mencionados en nuestro informe

Tabla 5. Factores de riesgo para recaída y enfermedad locorregional o a distancia

Estadificación AJCC (8.ª edición)	> T2c
Localización	Ocular (×5 riesgo de metástasis) Párpado inferior Afectación orbitaria al diagnóstico
Características histopatológicas	Pobre diferenciación Invasión perineural Positividad del receptor androgénico > 50% (recurrencia y metástasis) Diseminación pagetoide Ki-67 elevado
Antecedentes de inmunosupresión	Trasplante de órgano sólido Linfomas
Antecedentes de radioterapia	Radioterapia por neoplasias previas (retinoblastoma)

En el CS palpebral pueden observarse restricción de la movilidad ocular, proptosis, desplazamiento del globo ocular y alteraciones pupilares. AJCC: American Joint Committee on Cancer.

histopatológico propuesto, dado que cada uno puede conferir un pronóstico diferente y ayudar a un mejor diagnóstico.

Una vez establecido el diagnóstico definitivo, el siguiente paso es estadificar al paciente según la localización anatómica del tumor, su tamaño y la extensión de la invasión local. Los CS palpebrales deben clasificarse de acuerdo con la octava edición del sistema de estadificación del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) para carcinoma de párpado; no obstante, el CS extraocular no cuenta con un sistema de estadificación específico. Recientemente, se ha sugerido utilizar la 8ª edición del sistema *TNM* de la *Union for International Cancer Control* para carcinomas cutáneos con el fin de guiar el tratamiento²². Un estadio más avanzado en la clasificación AJCC para carcinoma palpebral se ha asociado con recurrencia local, metástasis ganglionares, metástasis a distancia y muerte por la enfermedad¹⁰.

Existen algunos factores de riesgo ([Tabla 5](#)) que deben aumentar la vigilancia ante una posible recaída o el desarrollo de enfermedad locorregional o a distancia. En los casos en que la presentación clínica y los síntomas sugieran una forma más avanzada o agresiva de CS, deben considerarse estudios de imagen como resonancia magnética (RM), tomografía computarizada (TC) o ecografía para evaluar la extensión de la enfermedad. En tumores localmente avanzados, la RM puede ayudar a delimitar el compromiso de tejidos blandos, especialmente en el CS ocular, en el que debe descartarse la extensión a la órbita, nervios orbitarios,

fosa temporal, glándula parótida y base del cráneo²³. Si se identifica compromiso ganglionar mediante el examen físico, se recomienda la biopsia ganglionar, y la TC o la TC con tomografía por emisión de positrones (PET) puede ser útil para una adecuada caracterización de la masa. De confirmarse la afectación ganglionar o la sospecha de SMT, la TC-PET es la técnica de imágenes más fiable^{3,23}. Guías recientes de expertos recomiendan la biopsia del ganglio centinela en el CS ocular con estadificación superior a T2c²².

Además, en el contexto del CS, sobre todo, cuando existen múltiples tumores sebáceos o antecedentes familiares de lesiones similares, debe considerarse cuidadosamente la posibilidad de SMT. El SMT es una patología hereditaria asociada a neoplasias sebáceas y malignidades viscerales. Para evaluar la probabilidad de SMT pueden emplearse los criterios de Mayo. Ante la sospecha de SMT, se recomienda realizar inmunohistoquímica para evaluar inestabilidad de microsatélites, ya que esta es un sello distintivo del síndrome y puede ayudar en el diagnóstico y manejo.

Conclusiones

El CS, aunque raro, plantea importantes retos diagnósticos y terapéuticos debido a su mimetismo clínico, variabilidad histopatológica y potencial comportamiento agresivo. Nuestra serie de casos ilustra la heterogeneidad en la presentación, lo que subraya la necesidad de una sospecha clínica temprana, especialmente en lesiones perioculares y extraoculares persistentes o atípicas en pacientes de edad avanzada. A pesar de los factores de riesgo conocidos, el retraso diagnóstico prolongado observado en varios pacientes de nuestra cohorte pone de manifiesto una brecha crítica en el reconocimiento de esta entidad y refuerza el valor de la biopsia oportuna y la evaluación histopatológica. Asimismo, nuestros hallazgos destacan la relevancia pronóstica de características histológicas específicas como la diferenciación tumoral, la invasión perineural, la diseminación pagetoide y marcadores inmunohistoquímicos como la expresión de receptores androgénicos y el índice Ki-67, que pueden informar tanto la certeza diagnóstica como la estratificación del riesgo.

Ante la ausencia de protocolos estandarizados de informe histopatológico para el CS, la creación e implementación de un modelo de informe sinóptico, como el aquí propuesto, podría representar un paso clave para mejorar la consistencia y la toma de decisiones clínicas. Este abordaje no solo favorecería una mejor comunicación entre dermatopatólogos y clínicos

tratantes, sino que también permitiría un manejo más preciso y basado en la evidencia, adaptado a perfiles de riesgo individuales. Una estrategia multidisciplinaria que integre dermatología, cirugía, patología, radiología, oncología y genética es esencial, especialmente en pacientes con características sugestivas de asociaciones sindrómicas como el SMT. La documentación continua de casos y los esfuerzos de investigación colaborativa son fundamentales para fortalecer la base de evidencia y apoyar el desarrollo de guías integrales para esta compleja neoplasia. Los criterios aquí presentados constituyen un marco preliminar y pretenden servir como punto de partida para su validación y futura consolidación.

Financiación

Los autores declaran que este trabajo se realizó con recursos propios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales para esta investigación.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de su centro sanitario/institución para acceder a los datos de las historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial (IA). Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Kibbi N, Worley B, Owen JL, Kelm RC, Bichakjian CK, Chandra S, et al. Sebaceous carcinoma: controversies and their evidence for clinical practice. *Arch Dermatol Res.* 2020;312:25-31.
2. Kuzel P, Metelitsa AI, Dover DC, Salopek TG. Epidemiology of sebaceous carcinoma in Alberta, Canada, from 1988 to 2007. *J Cutan Med Surg.* 2012;16:417-23.
3. Knackstedt T, Samie FH. Sebaceous carcinoma: a review of the scientific literature. *Curr Treat Options Oncol.* 2017;18:47.
4. Illiam Utrago WB, Aron J Oseph AK. Dermatologic therapy sebaceous carcinoma: the great masquerader: emerging concepts in diagnosis and treatment. *Dermatol Ther.* 2008;21:459-66.

5. Cheng CY, Su HJ, Kuo TT. Dermoscopic features and differential diagnosis of sebaceous carcinoma. *J Dermatol*. 2020;47:755-62.
6. Kylo RL, Brady KL, Hurst EA. Sebaceous carcinoma: review of the literature. *Dermatol Surg*. 2015;41:1-15.
7. Tetzlaff MT, North J, Esmaili B. Update on sebaceous neoplasia: the morphologic spectrum and molecular genetic drivers of carcinoma. *Diagn Histopathol*. 2019;25:102-9.
8. Cicinelli MV, Kaliki S. Ocular sebaceous gland carcinoma: an update of the literature. *Int Ophthalmol*. 2019;39:1187-97.
9. Sargen MR, Starrett GJ, Engels EA, Cahoon EK, Tucker MA, Goldstein AM. Sebaceous carcinoma epidemiology and genetics: emerging concepts and clinical implications for screening, prevention, and treatment. *Clin Cancer Res*. 2021;41:389-93.
10. Wu A, Rajak SN, Huilgol SC, James C, Selva D. Cutaneous sebaceous carcinoma. *Austral J Dermatol*. 2020;61:e283-92.
11. Orr CK, Yazdanie F, Shinder R. Current review of sebaceous cell carcinoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29:445-50.
12. Gu X, Xie M, Luo Y, Song X, Xu S, Fan X. Diffuse pattern, orbital invasion, perineural invasion and Ki-67 are associated with nodal metastasis in patients with eyelid sebaceous carcinoma. *Br J Ophthalmol*. 2022; 107:756-62.
13. Nair PA, Patel T, Gandhi S. The usefulness of dermoscopy in extraocular sebaceous carcinoma. *Indian J Dermatol*. 2018;63:440.
14. Utikal J, Nagel P, Müller V, Becker JC, Dippel E, Frisman A, et al. S1-guideline sebaceous carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2024; 22: 730-47.
15. Lai M, Muscianese M, Piana S, Chester J, Borsari S, Paolino G, et al. Dermoscopy of cutaneous adnexal tumours: a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:1524-40.
16. Nelson BR, Hamlet KR, Gillard M, Railan D, Johnson TM. Sebaceous carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1995;33:1-15, quiz 16-8.
17. Jakobiec FA, Mendoza PR. Eyelid sebaceous carcinoma: clinicopathologic and multiparametric immunohistochemical analysis that includes adipophilin. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:186-208.e2.
18. Iacobelli J, Harvey NT, Wood BA. Sebaceous lesions of the skin. *Pathology*. 2017;49:688-97.
19. Plaza JA, Mackinnon A, Carrillo L, Prieto VG, Sanguenza M, Suster S. Role of immunohistochemistry in the diagnosis of sebaceous carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol*. 2015;37:809-21.
20. Asadi-Amoli F, Khoshnevis F, Haeri H, Jahanzad I, Pazira R, Shahsiah R. Comparative examination of androgen receptor reactivity for differential diagnosis of sebaceous carcinoma from squamous cell and basal cell carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2010;134:22-6.
21. Boussahmain C, Mochel MC, Hoang MP. Perilipin and adipophilin expression in sebaceous carcinoma and mimics. *Hum Pathol*. 2013; 44:1811-6.
22. Owen JL, Worley B, Kelm RC, Choi JN, Reynolds KA, Poon E, et al. Sebaceous carcinoma: evidence-based clinical practice guidelines. *Lancet Oncol*. 2019;20:e699-714.
23. Dowell-Esquível C, Lee R, DiCaprio RC, Nouri K. Sebaceous carcinoma: an updated review of pathogenesis, diagnosis, and treatment options. *Arch Dermatol Res*. 2024;316:55.