



Microbioma y Terapias en Dermatología Oncológica



Autores

Nicole Elizabeth Puga Miranda
Daniela Alejandra Muñoz Mejía
Andreina Ninoska Cueva Salan
Juleidy Josefina Rugel Tutiven
Sadi Andrea Macio Gordillo



Microbioma y Terapias en Dermatología Oncológica

Microbioma y Terapias en Dermatología Oncológica

Nicole Elizabeth Puga Miranda

Daniela Alejandra Muñoz Mejía

Andreina Ninoska Cueva Salan

Juleidy Josefina Rugel Tutiven

Sadi Andrea Macio Gordillo

IMPORTANTE

La información aquí presentada no pretende sustituir el consejo profesional en situaciones de crisis o emergencia. Para el diagnóstico y manejo de alguna condición particular es recomendable consultar un profesional acreditado.

Cada uno de los artículos aquí recopilados son de exclusiva responsabilidad de sus autores.

ISBN:978-9942-568-00-7

Una producción © Cuevas Editores SAS

Marzo 2025

Av. República del Salvador, Edificio TerraSol 7-2

Quito, Ecuador

www.cuevaseditores.com

Editado en Ecuador - Edited in Ecuador

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Índice:

Índice:	5
Prólogo	6
Microbioma cutáneo y su papel en la carcinogénesis y respuesta a tratamientos oncológicos	7
Nicole Elizabeth Puga Miranda	7
Dermatitis actínica crónica y su asociación con neoplasias cutáneas	30
Daniela Alejandra Muñoz Mejía	30
Factores genéticos y epigenéticos en el desarrollo del cáncer de piel	53
Andreina Ninoska Cueva Salan	53
Manejo de las lesiones premalignas: queratosis actínica y enfermedad de Bowen	79
Juleidy Josefina Rugel Tutiven	79
Enfoque multidisciplinario en el tratamiento del melanoma avanzado	104
Sadi Andrea Macio Gordillo	104

Prólogo

La relación entre el microbioma y la respuesta cutánea en pacientes oncológicos ha abierto nuevas posibilidades terapéuticas en dermatología. *Microbioma y Terapias en Dermatología Oncológica* presenta una visión innovadora y multidisciplinaria sobre cómo la microbiota influye en la piel afectada por el cáncer y sus tratamientos. Esta obra busca guiar al lector hacia un abordaje más preciso, personalizado y humano.

**Microbioma cutáneo y su papel en la
carcinogénesis y respuesta a
tratamientos oncológicos**

Nicole Elizabeth Puga Miranda

Médica Cirujana Universidad Técnica de Manabí
Médico Residente Solca Manabí

Definición

La piel humana representa una compleja interfaz entre el organismo y el ambiente exterior. Su función va más allá de constituir una barrera física; actúa como un órgano inmunológico activo que mantiene una estrecha interacción con una vasta comunidad microbiana que reside de manera permanente en su superficie. Esta comunidad, conocida como microbioma cutáneo, está compuesta por bacterias, hongos, virus y otros microorganismos que coexisten en equilibrio con el huésped y desempeñan un papel fundamental en la salud cutánea. En condiciones normales, esta relación es simbiótica y contribuye al mantenimiento de la homeostasis local, mediante la regulación de mecanismos inmunes, la protección frente a patógenos oportunistas y la participación en procesos de reparación tisular.

Durante la última década, el desarrollo de tecnologías de secuenciación de nueva generación ha permitido un

conocimiento más profundo del microbioma humano, revelando su implicancia en diversas enfermedades sistémicas y locales. Aunque los estudios iniciales se centraron principalmente en el microbioma intestinal, el interés por el microbioma cutáneo ha ido en aumento, especialmente en relación con enfermedades inflamatorias crónicas, infecciones recurrentes y, más recientemente, con la oncogénesis cutánea. La hipótesis de que una disbiosis, es decir, un desequilibrio en la composición y función del microbioma, pueda contribuir al desarrollo de cánceres cutáneos está ganando cada vez más respaldo científico. Se ha propuesto que ciertos microorganismos pueden inducir o mantener un microambiente proinflamatorio, favorecer el daño al ADN o modular negativamente la inmunidad antitumoral.

Además del papel potencial en la génesis tumoral, el microbioma cutáneo ha sido señalado como un modulador relevante en la respuesta a tratamientos oncológicos, especialmente aquellos basados en inmunoterapia. Aunque la mayoría de los hallazgos se

han obtenido en el contexto del microbioma intestinal, evidencias emergentes sugieren que las comunidades microbianas de la piel también pueden influir en la eficacia y toxicidad de terapias dirigidas, lo que abre una nueva dimensión en el manejo del cáncer cutáneo.

Composición y funciones del microbioma cutáneo

El microbioma cutáneo está constituido por un conjunto diverso y dinámico de microorganismos que colonizan la superficie de la piel y sus anexos. Este ecosistema incluye bacterias, hongos, virus, arqueas y ácaros, cuya distribución varía ampliamente según factores individuales y ambientales. Entre las bacterias predominan los géneros *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Cutibacterium* (anteriormente *Propionibacterium*) y *Micrococcus*, mientras que los hongos más frecuentes pertenecen al género *Malassezia*. También se han identificado virus, como bacteriófagos y poliomavirus cutáneos, y en menor proporción, ácaros como *Demodex folliculorum*. La composición del microbioma varía significativamente entre individuos,

pero también entre distintas regiones anatómicas de una misma persona, influenciada por características locales como humedad, sebo, pH y exposición a la luz ultravioleta.

En zonas oleosas, como la frente y el dorso, predominan especies lipofílicas como *Cutibacterium acnes*, mientras que en regiones húmedas, como las axilas o el pliegue inguinal, se observan mayoritariamente *Corynebacterium* y *Staphylococcus hominis*. Las áreas secas, como los antebrazos, presentan una mayor diversidad microbiana pero menor densidad poblacional. Esta variabilidad refleja la capacidad del microbioma cutáneo de adaptarse a microambientes específicos, contribuyendo a su estabilidad ecológica.

El papel funcional del microbioma cutáneo va mucho más allá de una simple coexistencia pasiva. Estos microorganismos ejercen funciones inmunomoduladoras clave, participando en la maduración del sistema inmunológico cutáneo desde etapas tempranas de la vida. Inducen la producción de péptidos antimicrobianos por

parte de queratinocitos y células inmunes residentes, modulan la liberación de citocinas y contribuyen a mantener la tolerancia inmunológica frente a antígenos propios y ambientales. Además, al ocupar nichos ecológicos en la piel, previenen la colonización por patógenos exógenos mediante mecanismos de exclusión competitiva, producción de ácidos orgánicos y otras moléculas antimicrobianas.

También se ha documentado la participación del microbioma en procesos de cicatrización y regeneración cutánea. Algunas especies bacterianas promueven la migración y proliferación de queratinocitos, así como la angiogénesis en heridas. Por otro lado, la integridad del microbioma es sensible a factores externos como el uso de antibióticos, higiene excesiva, exposición a contaminantes y envejecimiento, lo que puede predisponer a estados de disbiosis con consecuencias clínicas relevantes.

El equilibrio de este ecosistema es, por tanto, esencial para la salud cutánea. La alteración en su composición y

función puede desencadenar o agravar enfermedades inflamatorias como la dermatitis atópica, la psoriasis o el acné, y potencialmente contribuir al desarrollo de patologías más complejas como el cáncer cutáneo, un aspecto que será explorado en las siguientes secciones [1,2,3].

Mecanismos de disbiosis y su vínculo con la carcinogénesis

La relación entre microbioma cutáneo y cáncer de piel ha emergido como un campo de interés creciente en la investigación biomédica, impulsado por el reconocimiento del papel activo que desempeñan los microorganismos en la regulación de la inmunidad local y en la homeostasis tisular. En este contexto, el concepto de disbiosis —una alteración del equilibrio microbiano normal de la piel— ha cobrado especial relevancia como posible factor contribuyente en la carcinogénesis cutánea. Esta disbiosis puede caracterizarse por una reducción de la diversidad microbiana, un desequilibrio en la proporción entre microorganismos comensales y

patógenos oportunistas, o una modificación funcional del ecosistema microbiano que favorece un entorno inflamatorio y pro-oncogénico.

Uno de los principales mecanismos propuestos por los cuales la disbiosis puede promover la formación de tumores es la inducción de inflamación crónica. Ciertas bacterias, como *Staphylococcus aureus*, pueden activar vías inflamatorias mediante la estimulación de receptores tipo Toll (TLRs) y otros sensores del sistema inmune innato, generando una respuesta persistente que incluye la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF- α . Esta microinflamación sostenida crea un ambiente propicio para el daño al ADN, la inhibición de la apoptosis y la proliferación celular descontrolada, todos procesos que favorecen la transformación maligna de las células epiteliales cutáneas.

Además, algunos microorganismos producen metabolitos o toxinas con efectos directos sobre el genoma celular. Por ejemplo, cepas específicas de *Cutibacterium acnes* pueden generar radicales libres y lípidos oxidados que

inducen estrés oxidativo, una condición reconocida por su capacidad para dañar el ADN y promover mutaciones oncogénicas. A esto se suma la capacidad de ciertas bacterias de modificar el microambiente cutáneo mediante la producción de biopelículas o la alteración del pH local, lo cual puede impactar en la integridad de la barrera epidérmica y facilitar la penetración de carcinógenos ambientales.

La disbiosis también tiene implicaciones en la inmunovigilancia antitumoral. En condiciones normales, el microbioma estimula mecanismos inmunes protectores, promoviendo una vigilancia activa por parte de células T citotóxicas y células dendríticas. Sin embargo, cuando este equilibrio se pierde, puede observarse una reducción en la eficacia de esta respuesta, permitiendo que células tumorales incipientes escapen al control inmunológico. En algunos casos, la disbiosis puede inducir una polarización inmune desfavorable, como un sesgo hacia respuestas Th2 o Th17, que están menos asociadas con la eliminación de células malignas.

La evidencia clínica que respalda estos mecanismos está en crecimiento. En estudios comparativos, se ha identificado un microbioma distintivo en tejidos cutáneos tumorales respecto a piel sana adyacente. Por ejemplo, se ha observado una mayor abundancia de *Staphylococcus aureus* y una menor presencia de *Staphylococcus epidermidis* en carcinomas escamosos. Esta última especie ha demostrado tener propiedades antitumorales al producir compuestos como la 6-N-hidroxiaminopurina (6-HAP), capaz de inhibir la proliferación de células neoplásicas sin afectar las células normales.

Aunque aún se requiere investigación adicional para establecer relaciones causales firmes, los hallazgos actuales respaldan la hipótesis de que el microbioma cutáneo puede influir significativamente en los procesos de iniciación y progresión tumoral. El reconocimiento de esta interacción ofrece una nueva perspectiva en la comprensión del cáncer de piel y abre la posibilidad de desarrollar estrategias preventivas o terapéuticas basadas en la modulación del microbioma[4,5,6,7].

Papel modulador del microbioma en la respuesta a tratamientos oncológicos

La eficacia de los tratamientos oncológicos no depende exclusivamente de las características moleculares del tumor o del estado inmunológico del paciente, sino también de factores menos evidentes como la composición del microbioma. Aunque la mayor parte de la evidencia proviene del estudio del microbioma intestinal, investigaciones emergentes apuntan a que el microbioma cutáneo también podría desempeñar un papel relevante en la respuesta terapéutica en cánceres de piel, especialmente en el contexto de la inmunoterapia, la quimioterapia y la radioterapia.

En el caso de la inmunoterapia, particularmente con inhibidores de puntos de control inmunológico como los anticuerpos anti-PD-1 y anti-CTLA-4, se ha demostrado que la microbiota del paciente puede modular significativamente la eficacia del tratamiento. Estudios realizados en melanoma han mostrado que una mayor abundancia de ciertas especies bacterianas —por

ejemplo, *Faecalibacterium prausnitzii* en el intestino— se asocia con una mejor respuesta inmunológica y una mayor tasa de supervivencia. Si bien estos hallazgos se han centrado en la microbiota intestinal, algunos autores proponen que la microbiota cutánea podría influir en el microambiente inmunológico local del tumor cutáneo, afectando la actividad de células T, macrófagos y células dendríticas residentes en la piel.

Además, la piel es un sitio activo de interacción inmunológica donde las señales derivadas del microbioma pueden modular la expresión de citoquinas, interferones tipo I y péptidos antimicrobianos que alteran la inmunidad antitumoral. Por ejemplo, la pérdida de especies comensales como *Staphylococcus epidermidis*, que promueven la respuesta inmunitaria de tipo Th1, podría debilitar la capacidad del huésped para responder adecuadamente a los tratamientos inmunomoduladores.

En cuanto a la quimioterapia, se ha documentado que la microbiota puede influir en la farmacocinética y farmacodinamia de los agentes citotóxicos, ya sea

metabolizando directamente los fármacos o modulando la respuesta inflamatoria sistémica que estos generan. Aunque estos efectos se han descrito principalmente a nivel gastrointestinal, algunos autores plantean que procesos similares podrían ocurrir en el microambiente cutáneo, alterando la sensibilidad tumoral a compuestos utilizados en el tratamiento de cánceres de piel.

La radioterapia, por su parte, puede inducir alteraciones en el microbioma cutáneo que afectan la respuesta tisular al daño inducido por radiación. Se ha observado que la radiación puede reducir la diversidad microbiana y favorecer la proliferación de bacterias proinflamatorias, exacerbando los efectos secundarios cutáneos y, potencialmente, interfiriendo con la eficacia del tratamiento. Por otro lado, un microbioma balanceado podría favorecer una mejor reparación tisular y reducir la inflamación post-radiación.

Varios ensayos clínicos en curso están evaluando la relación entre la composición del microbioma y la respuesta a tratamientos inmunológicos en melanoma

avanzado, incluyendo estudios sobre la modulación intencional del microbioma mediante dietas, antibióticos, probióticos o trasplante de microbiota fecal. Aunque estas intervenciones se enfocan principalmente en la microbiota intestinal, los avances en este campo abren la puerta a estrategias similares centradas en la piel, como el uso de prebióticos o probióticos tópicos[8,9,].

Implicaciones terapéuticas y estrategias emergentes

La creciente comprensión del papel del microbioma cutáneo en la carcinogénesis y en la respuesta a tratamientos oncológicos ha abierto nuevas perspectivas terapéuticas que apuntan a su modulación como una estrategia complementaria en el manejo del cáncer de piel. Las intervenciones dirigidas a restaurar o potenciar un microbioma saludable podrían no solo contribuir a prevenir la aparición de lesiones neoplásicas, sino también a mejorar la eficacia y reducir los efectos adversos de tratamientos como la inmunoterapia, la quimioterapia y la radioterapia.

Entre las estrategias más exploradas se encuentra el uso de probióticos, definidos como microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren beneficios para la salud del huésped. Aunque tradicionalmente se han utilizado en el contexto gastrointestinal, estudios preclínicos sugieren que ciertos probióticos tópicos o sistémicos podrían modular favorablemente el ambiente inmunológico cutáneo. Por ejemplo, *Staphylococcus epidermidis*, una bacteria comensal, ha demostrado en modelos murinos una capacidad antitumoral al producir compuestos como la 6-N-hidroxiaminopurina (6-HAP), que inhibe selectivamente la proliferación de células tumorales. Esto plantea la posibilidad de desarrollar formulaciones tópicas con cepas seleccionadas que refuercen la inmunovigilancia local.

Los prebióticos, por su parte, son sustratos no digeribles que favorecen el crecimiento o la actividad de microorganismos beneficiosos. Su uso en productos tópicos podría contribuir a restablecer un equilibrio microbiano favorable en pacientes con disbiosis asociada

a lesiones cutáneas premalignas o malignas. Además, se están investigando postbióticos, que son metabolitos o componentes celulares derivados de bacterias probióticas con efectos inmunomoduladores, como alternativa segura y estable para su uso clínico.

Otra estrategia emergente es el uso de antibióticos selectivos o agentes antimicrobianos dirigidos contra especies patógenas específicas sin afectar significativamente la microbiota comensal. Este enfoque busca eliminar microorganismos proinflamatorios asociados a carcinogénesis, como *Staphylococcus aureus*, preservando al mismo tiempo especies beneficiosas.

El trasplante de microbiota, técnica más avanzada en el contexto intestinal, comienza a ser explorado a nivel cutáneo. Esta intervención consiste en la transferencia de comunidades microbianas completas desde un donante sano hacia la piel del paciente, con el objetivo de restaurar un microbioma funcional. Aunque en etapas iniciales, ensayos clínicos con “sprays de microbiota” o

apósitos impregnados con microbiota sana han mostrado resultados prometedores en patologías inflamatorias como la dermatitis atópica, abriendo la puerta a su futura aplicación en dermatología oncológica.

Desde una perspectiva de medicina personalizada, el microbioma también podría ser utilizado como biomarcador. La caracterización del perfil microbiano cutáneo podría ayudar a identificar pacientes con mayor riesgo de desarrollar cáncer de piel, o predecir la probabilidad de respuesta o toxicidad ante determinados tratamientos, especialmente inmunoterapias. Esto permitiría ajustar las estrategias terapéuticas en función del microbioma de cada paciente, integrando esta variable dentro del paradigma de la oncología de precisión[10,11,12].

Retos actuales y direcciones futuras

A pesar del creciente interés y los prometedores avances en la comprensión del microbioma cutáneo y su implicancia en oncología, este campo de estudio enfrenta una serie de desafíos científicos, técnicos y clínicos que

deben ser superados para permitir su plena integración en la práctica médica. La complejidad de los ecosistemas microbianos, la variabilidad interindividual, las limitaciones metodológicas en su estudio y la aún incipiente traslación de los hallazgos experimentales a escenarios clínicos representan barreras clave en el desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en el microbioma.

Uno de los principales retos es la caracterización precisa del microbioma cutáneo. A diferencia del microbioma intestinal, que ha sido ampliamente estudiado y para el cual existen técnicas estandarizadas de muestreo y análisis, el estudio del microbioma cutáneo presenta dificultades asociadas a la baja biomasa, la contaminación ambiental y la heterogeneidad anatómica. Las técnicas de secuenciación metagenómica, aunque poderosas, requieren altos estándares de control de calidad y análisis bioinformáticos robustos. Además, muchas especies presentes en la piel son difíciles de cultivar, lo que limita la validación funcional de sus efectos.

Otro desafío importante es la variabilidad interindividual. Factores como la edad, el sexo, la genética, el tipo de piel, el entorno ambiental, el uso de cosméticos y antibióticos, así como las comorbilidades, influyen notablemente en la composición del microbioma cutáneo. Esta variabilidad complica la identificación de patrones microbianos universales asociados a carcinogénesis o a la respuesta terapéutica, y plantea la necesidad de enfoques altamente personalizados para la intervención microbiológica.

Asimismo, persiste una falta de estudios longitudinales y ensayos clínicos bien diseñados que permitan establecer relaciones causales claras entre disbiosis y desarrollo tumoral. La mayoría de los estudios actuales son observacionales y transversales, lo que limita la interpretación de los datos y dificulta distinguir si los cambios en el microbioma son causa, consecuencia o simple correlato del proceso neoplásico. Se requieren diseños prospectivos, multicéntricos y con poblaciones bien caracterizadas para validar el microbioma como marcador o diana terapéutica en oncología cutánea.

En el ámbito terapéutico, el desarrollo de intervenciones dirigidas al microbioma cutáneo aún está en una etapa preliminar. Si bien existen formulaciones tópicas experimentales con probióticos o prebióticos, la seguridad, eficacia y estandarización de estos productos deben ser rigurosamente evaluadas. El trasplante de microbiota cutánea, por ejemplo, plantea retos éticos y técnicos significativos, incluyendo la selección del donante, la preparación del material, el método de aplicación y el monitoreo a largo plazo.

Finalmente, es esencial avanzar hacia la integración del análisis del microbioma en el contexto de la medicina de precisión. Esto implica no solo el desarrollo de pruebas diagnósticas basadas en el perfil microbiano, sino también la incorporación de datos multi-ómicos (genómica, transcriptómica, metabolómica) y la aplicación de inteligencia artificial para identificar patrones complejos que permitan predecir la evolución tumoral o la respuesta a tratamientos [13,14,15,16].

Referencias

1. Rizzo, Alessandro et al. "Microbiota and prostate cancer." *Seminars in cancer biology* vol. 86,Pt 3 (2022): 1058-1065. doi:10.1016/j.semcancer.2021.09.007
2. Makaranka, Stanislau et al. "The gut microbiome and melanoma: A review." *Experimental dermatology* vol. 31,9 (2022): 1292-1301. doi:10.1111/exd.14639
3. Elaskandrany, Miar et al. "Fungi, host immune response, and tumorigenesis." *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* vol. 321,2 (2021): G213-G222. doi:10.1152/ajpgi.00025.2021
4. Zhang, Zhilin et al. "Intratumoral microbiota: new frontiers in tumor immunity." *Carcinogenesis* vol. 43,8 (2022): 719-727. doi:10.1093/carcin/bgac063
5. Squarzanti, Diletta Francesca et al. "Non-Melanoma Skin Cancer: news from microbiota research." *Critical reviews in microbiology* vol. 46,4 (2020): 433-449. doi:10.1080/1040841X.2020.1794792
6. Csendes, Denise et al. "Gastrointestinal Microbiota and Breast Cancer Chemotherapy Interactions: A Systematic Review." *Cureus* vol. 14,11 e31648. 18 Nov. 2022, doi:10.7759/cureus.31648
7. Su, Zheng et al. *Zhongguo fei ai za zhi = Chinese journal of lung cancer* vol. 25,1 (2022): 40-45. doi:10.3779/j.issn.1009-3419.2021.102.53
8. Kehrmann, Jan et al. "Reduced Staphylococcus Abundance Characterizes the Lesional Microbiome of Actinic

- Keratosis Patients after Field-Directed Therapies.” *Microbiology spectrum* vol. 11,3 (2023): e0440122. doi:10.1128/spectrum.04401-22
9. Anita Y Voigt et al. "Microbiome modulates immunotherapy response in cutaneous squamous cell carcinoma." *Experimental Dermatology*, 32 (2023): 1624 - 1632. <https://doi.org/10.1111/exd.14864>.
 10. Paloma González-Sánchez et al. "The microbiome(s) and cancer: know thy neighbor(s)." *The Journal of Pathology*, 254 (2021). <https://doi.org/10.1002/path.5661>.
 11. A. Voigt et al. "Skin microbiome variation with cancer progression in human cutaneous squamous cell carcinoma.." *The Journal of investigative dermatology* (2022). <https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.03.017>.
 12. Anthony Martin Fuentes et al. "The role of the microbiome in skin cancer development and treatment.." *Current opinion in oncology* (2025). <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000001120>.
 13. J. Kehrmann et al. "Reduced Staphylococcus Abundance Characterizes the Lesional Microbiome of Actinic Keratosis Patients after Field-Directed Therapies." *Microbiology Spectrum*, 11 (2023). <https://doi.org/10.1128/spectrum.04401-22>.
 14. A. Voigt et al. "Microbiome modulates immunotherapy response in cutaneous squamous cell carcinoma." *bioRxiv* (2023). <https://doi.org/10.1101/2023.01.25.525369>.

15. M. Raza et al. "Microbiota in cancer development and treatment." *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 145 (2018): 49-63.
<https://doi.org/10.1007/s00432-018-2816-0>.
16. Chenglai Xia et al. "Human microbiomes in cancer development and therapy." *MedComm*, 4 (2023).
<https://doi.org/10.1002/mco2.221>.

Dermatitis actínica crónica y su asociación con neoplasias cutáneas

Daniela Alejandra Muñoz Mejía

Médico Universidad de Especialidades Espiritu
Santo
Médico

Definición

La dermatitis actínica crónica (DAC) es una fotodermatosis inmunomediada caracterizada por una inflamación persistente de la piel en áreas expuestas a la luz ultravioleta (UV) y, en ocasiones, a la luz visible. Esta condición se manifiesta clínicamente por la aparición de máculas y placas eccematosas, frecuentemente pruriginosas y liquenificadas, localizadas predominantemente en zonas fotoexpuestas como el rostro, el cuello, las manos y los brazos. Una característica notable es la preservación de áreas como los párpados, los pliegues cutáneos y la región retroauricular.

La DAC suele desarrollarse en varones de edad media o avanzada, especialmente aquellos con ocupaciones que implican una exposición solar prolongada, como trabajadores de la construcción, jardineros y agricultores. Aunque la prevalencia exacta es difícil de establecer, se

ha observado una mayor incidencia en regiones con climas templados. Además, se ha reportado una frecuencia de 1 a 5 casos por cada 10,000 habitantes.

La relevancia clínica de la DAC radica en su impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes, debido al prurito intenso y la naturaleza crónica de las lesiones cutáneas. Además, existe una preocupación creciente por la posible asociación entre la DAC y el desarrollo de neoplasias cutáneas malignas, como el carcinoma de células escamosas y el carcinoma basocelular. Esta asociación se atribuye al daño acumulativo inducido por la radiación UV y a la inflamación crónica de la piel afectada. Por lo tanto, es fundamental que los profesionales de la salud reconozcan y manejen adecuadamente la DAC para prevenir complicaciones graves y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

Fisiopatología

La dermatitis actínica crónica (DAC) es una fotodermatosis inmunomediada que se manifiesta como

una reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV. Esta respuesta inmunológica se desencadena por la exposición a la radiación ultravioleta (UV) y, en menor medida, a la luz visible, lo que provoca una sensibilización anómala de la piel.

El mecanismo fisiopatológico propuesto sugiere que un constituyente normal de la piel sufre una alteración fotoquímica al unirse covalentemente con un hapteno inducido por la luz UV. Esta modificación genera un nuevo antígeno que es reconocido por el sistema inmunológico, desencadenando una respuesta inflamatoria crónica. Una vez iniciada, esta respuesta puede perpetuarse incluso sin la presencia continua del hapteno, debido a la persistencia del antígeno alterado en la piel.

Histológicamente, la DAC se caracteriza por cambios similares a los observados en el eccema crónico. Estos incluyen espongiosis epidérmica, acantosis y un infiltrado linfocítico perivascular en la dermis superior. En fases avanzadas, pueden observarse características

que mimetizan a los linfomas cutáneos de células T, como infiltrados densos con linfocitos atípicos y formación de microabscesos de Pautrier. Sin embargo, a diferencia de los linfomas, en la DAC no se suele evidenciar clonalidad de los linfocitos T.

Además, se ha observado una disminución de la dosis mínima de eritema (DME) en pacientes con DAC, lo que indica una mayor sensibilidad a la radiación UVB y, en menor medida, a la UVA y la luz visible. Esta hipersensibilidad contribuye a la perpetuación de la inflamación cutánea y al desarrollo de las manifestaciones clínicas características de la enfermedad.

La DAC también se asocia frecuentemente con dermatitis alérgica de contacto. Se estima que entre el 50% y el 90% de los pacientes con DAC presentan sensibilización a uno o más alérgenos de contacto, lo que sugiere que la dermatitis de contacto podría actuar como factor desencadenante o perpetuador de la fotosensibilidad crónica[1,2].

Manifestaciones clínicas

La DAC se manifiesta clínicamente como una erupción eczematosa persistente que afecta predominantemente las áreas de la piel expuestas al sol, como la cara, el cuello, el escote y el dorso de las manos. Las lesiones suelen presentarse como placas eritematosas, infiltradas y liquenificadas, acompañadas de prurito intenso. En etapas avanzadas, la piel puede engrosarse notablemente, confiriendo al rostro un aspecto leonino. Aunque inicialmente las lesiones se limitan a zonas fotoexpuestas, en casos crónicos pueden extenderse a áreas no expuestas, e incluso evolucionar hacia una eritrodermia generalizada.

El diagnóstico de la DAC es fundamentalmente clínico, respaldado por pruebas diagnósticas específicas. Las pruebas de fotoparche son esenciales para identificar la fotosensibilidad anormal característica de esta afección. Además, las pruebas de parche estándar son útiles para detectar dermatitis alérgica de contacto concomitante, presente en un porcentaje significativo de pacientes con

DAC. La biopsia cutánea revela cambios histopatológicos similares a los del eccema crónico, como espongiosis epidérmica, acantosis e infiltrado linfocítico perivascular en la dermis superior.

El diagnóstico diferencial de la DAC incluye diversas dermatosis que pueden presentar manifestaciones clínicas similares. Entre ellas se encuentran:

- **Fotodermatosis idiopáticas:** como la erupción polimorfa lumínica y la urticaria solar, que también se desencadenan por la exposición solar pero difieren en su presentación clínica y evolución.
- **Lupus eritematoso cutáneo:** que puede manifestarse con lesiones fotosensibles, pero generalmente presenta características clínicas e inmunológicas distintivas.
- **Dermatitis de contacto alérgica o irritativa:** especialmente cuando afecta áreas expuestas al

sol, aunque la identificación de alérgenos específicos y la distribución de las lesiones ayudan en la diferenciación.

- **Linfoma cutáneo de células T:** dado que la DAC puede simular clínicamente a esta neoplasia, es crucial realizar una evaluación histopatológica exhaustiva para distinguir entre ambas entidades.

La identificación precisa de la DAC y su diferenciación de otras dermatosis fotosensibles son esenciales para establecer un plan de manejo adecuado y prevenir complicaciones asociadas[3,4].

Asociación con neoplasias cutáneas

La dermatitis actínica crónica (DAC) se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar neoplasias cutáneas malignas, especialmente en individuos con exposición solar crónica y prolongada. Esta asociación se atribuye a

la combinación de daño actínico acumulado y la inflamación crónica de la piel afectada.

Neoplasias comúnmente asociadas:

- **Queratosis actínica (QA):** Considerada una lesión precursora del carcinoma de células escamosas (CCE), la que se presenta como máculas o pápulas eritematosas y descamativas en áreas fotoexpuestas. Aunque tradicionalmente se ha considerado una lesión premaligna, estudios recientes sugieren que la QA y el CCE pueden representar un espectro continuo de la misma enfermedad, lo que resalta la importancia de su detección y tratamiento temprano.
- **Carcinoma de células escamosas (CCE):** La inflamación crónica y la exposición acumulativa a la radiación ultravioleta (UV) en pacientes con DAC aumentan el riesgo de transformación maligna hacia CCE. Este tipo de carcinoma es más agresivo que otros cánceres de piel y puede

metastatizar si no se trata adecuadamente.

- **Carcinoma basocelular (CBC):** Aunque menos frecuente que el CCE en pacientes con DAC, el CBC también se ha observado en áreas de daño actínico crónico. Este carcinoma es el tipo más común de cáncer de piel y, aunque raramente metastatiza, puede causar destrucción local significativa si no se trata[5,6,7].

Mecanismos propuestos de carcinogénesis:

La exposición prolongada a la radiación UV provoca daño en el ADN de las células cutáneas, lo que puede conducir a mutaciones oncogénicas. En el contexto de la DAC, la inflamación crónica perpetúa un ambiente propicio para la carcinogénesis, facilitando la progresión de lesiones premalignas, como la QA, hacia carcinomas invasivos. Además, la inmunosupresión local inducida por la inflamación crónica puede disminuir la vigilancia inmunológica contra células malignas emergentes,

favoreciendo el desarrollo y la progresión de neoplasias cutáneas.

Es esencial que los profesionales de la salud mantengan una vigilancia activa en pacientes con DAC, realizando evaluaciones dermatológicas periódicas para la detección temprana y el manejo adecuado de lesiones premalignas y malignas.

Factores de riesgo modificables y no modificables

La dermatitis actínica crónica (DAC) y las neoplasias cutáneas comparten varios factores de riesgo, que pueden clasificarse en modificables y no modificables[8,9,10].

Factores de riesgo modificables:

- Exposición crónica a la radiación ultravioleta (UV): La exposición prolongada y sin protección a la radiación UV, ya sea solar o artificial, es el principal factor de riesgo tanto para la DAC como para las neoplasias cutáneas. Las profesiones que implican actividades al aire libre,

como la construcción o la agricultura, aumentan significativamente este riesgo.

- Uso de camas bronceadoras: La utilización de dispositivos de bronceado artificial incrementa la exposición a la radiación UV, elevando el riesgo de desarrollar queratosis actínica y carcinomas cutáneos.
- Exposición a sustancias químicas: El contacto con ciertos químicos, como el arsénico, puede aumentar la susceptibilidad a neoplasias cutáneas[11].

Factores de riesgo no modificables:

- Fototipo cutáneo: Individuos con piel clara, ojos claros y cabello rubio o pelirrojo tienen menor cantidad de melanina, lo que reduce la protección natural contra la radiación UV y aumenta el riesgo de DAC y cánceres de piel.

- Edad avanzada: El riesgo de desarrollar DAC y neoplasias cutáneas aumenta con la edad, debido a la acumulación de daño solar a lo largo del tiempo.
- Sexo masculino: Los hombres tienen una mayor predisposición a desarrollar estas afecciones, posiblemente por una mayor exposición ocupacional al sol.
- Inmunosupresión: Personas con sistemas inmunitarios debilitados, ya sea por enfermedades como el VIH o por tratamientos inmunosupresores, presentan un mayor riesgo de DAC y neoplasias cutáneas.
- Infección por el virus del papiloma humano (VPH): La presencia de VPH se ha asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar carcinoma de células escamosas.

La identificación y manejo de estos factores de riesgo son esenciales para la prevención y el tratamiento efectivo de la dermatitis actínica crónica y las neoplasias cutáneas asociadas[12].

Manejo clínico

El manejo clínico de la dermatitis actínica crónica (DAC) y su asociación con neoplasias cutáneas requiere un enfoque integral que abarque desde la prevención primaria hasta estrategias terapéuticas específicas y una vigilancia dermatológica continua.

Prevención primaria:

La fotoprotección es fundamental en la prevención de la DAC y de las neoplasias cutáneas asociadas. Se recomienda el uso diario de protectores solares de amplio espectro, con un factor de protección solar (FPS) alto, aplicados generosamente en todas las áreas expuestas. Además, es aconsejable utilizar ropa protectora, sombreros de ala ancha y gafas de sol, así como evitar la exposición solar durante las horas de

mayor intensidad lumínica. La educación del paciente sobre estos hábitos es esencial para minimizar el daño actínico acumulativo[13].

Tratamiento de la dermatitis actínica crónica:

El manejo de la DAC incluye varias estrategias terapéuticas:

- **Corticoides tópicos:** Son la primera línea de tratamiento para reducir la inflamación y el prurito. Se deben utilizar corticoides de potencia adecuada según la severidad y localización de las lesiones, evitando su uso prolongado para minimizar efectos secundarios.
- **Inmunomoduladores tópicos:** Inhibidores de la calcineurina, como tacrolimus y pimecrolimus, pueden ser útiles, especialmente en áreas donde el uso de corticoides está limitado por el riesgo de atrofia cutánea.

- Fototerapia: Aunque la DAC es una fotodermatosis, en algunos casos seleccionados, la fototerapia con UVB de banda estrecha puede inducir tolerancia y mejorar los síntomas. Este tratamiento debe ser supervisado por especialistas en dermatología.
- Tratamientos sistémicos: En casos severos o refractarios, pueden considerarse inmunosupresores sistémicos como la azatioprina o la ciclosporina. Estos tratamientos requieren una monitorización estrecha debido a sus potenciales efectos adversos[14,15].

Vigilancia dermatológica:

Dada la asociación entre la DAC y el desarrollo de neoplasias cutáneas, es crucial implementar un programa de vigilancia dermatológica regular:

- Exámenes dermatológicos periódicos: Se recomienda realizar evaluaciones cutáneas

completas de forma regular para detectar precozmente lesiones premalignas o malignas.

- Biopsias de lesiones sospechosas: Cualquier cambio en las lesiones existentes o la aparición de nuevas lesiones sospechosas debe ser evaluado mediante biopsia para un diagnóstico histopatológico preciso.
- Tratamiento de lesiones premalignas: Las queratosis actínicas deben ser tratadas oportunamente mediante crioterapia, terapia fotodinámica o agentes tópicos como el imiquimod, para prevenir su progresión a carcinomas invasivos.

La implementación de estas estrategias, basadas en guías clínicas actuales y adaptadas a las necesidades individuales de cada paciente, es esencial para el manejo efectivo de la dermatitis actínica crónica y la prevención de neoplasias cutáneas asociadas[16].

Pronóstico y seguimiento

La dermatitis actínica crónica (DAC) presenta un pronóstico variable que depende de múltiples factores, entre ellos la intensidad y duración de la exposición solar, el fototipo del paciente, la presencia de comorbilidades inmunológicas, y el grado de adherencia a las medidas preventivas y terapéuticas. Aunque no se trata de una enfermedad mortal, su evolución crónica y su potencial asociación con lesiones premalignas y malignas justifican un seguimiento prolongado y sistemático.

Uno de los principales retos en el manejo de la DAC es el riesgo acumulativo de malignización. El daño actínico repetido, sumado a la inflamación cutánea crónica, crea un entorno biológico favorable para el desarrollo de neoplasias, en particular la queratosis actínica y el carcinoma de células escamosas. En este contexto, el pronóstico de la DAC se ve directamente influido por la capacidad del clínico y del paciente para interrumpir este círculo de daño-actínico-inflamación mediante

fotoprotección rigurosa y tratamiento precoz de lesiones sospechosas.

El seguimiento dermatológico es una piedra angular del manejo a largo plazo. Se recomienda realizar controles periódicos, preferentemente semestrales, con evaluación clínica detallada de todas las áreas fotoexpuestas, documentación fotográfica y, en casos necesarios, biopsias de lesiones sospechosas. La vigilancia estrecha permite detectar cambios sutiles en lesiones preexistentes o la aparición de nuevas lesiones potencialmente neoplásicas, mejorando el pronóstico oncológico mediante intervenciones tempranas.

Además del riesgo de malignización, la DAC impacta negativamente en la calidad de vida del paciente. El prurito intenso, la visibilidad de las lesiones en zonas socialmente expuestas y las restricciones relacionadas con la fotoprotección estricta pueden generar alteraciones emocionales, como ansiedad o depresión. En este sentido, un abordaje multidisciplinario que incluya el apoyo psicológico y la educación terapéutica

es fundamental para mejorar el bienestar general del paciente[17,18,19,20].

Referencias

1. Lopes, Fabiana C P S et al. “UV Exposure and the Risk of Cutaneous Melanoma in Skin of Color: A Systematic Review.” *JAMA dermatology* vol. 157,2 (2021): 213-219. doi:10.1001/jamadermatol.2020.4616
2. Garnacho Saucedo, Gloria M et al. “Efectos de la radiación solar y actualización en fotoprotección” [Effects of solar radiation and an update on photoprotection]. *Anales de pediatría* vol. 92,6 (2020): 377.e1-377.e9. doi:10.1016/j.anpedi.2020.04.014
3. Li, Yajia et al. “Childhood sunburn and risk of melanoma and non-melanoma skin cancer: a Mendelian randomization study.” *Environmental science and pollution research international* vol. 30,58 (2023): 122011-122023. doi:10.1007/s11356-023-30535-3
4. Turbeville, Jackson G, and Jennifer L Hand. “Pediatric Cutaneous Oncology: Genodermatoses and Cancer Syndromes.” *Dermatologic clinics* vol. 41,1 (2023): 175-185. doi:10.1016/j.det.2022.07.013
5. Weidman-Evans, Emily et al. “What is the relationship between photosensitizing drugs and skin cancer?.” *JAAPA : official journal of the American Academy of Physician*

- Assistants* vol. 36,6 (2023): 8-10.
doi:10.1097/01.JAA.0000931448.63999.de
6. Surber, Christian, and Uli Osterwalder. "Challenges in Sun Protection." *Current problems in dermatology* vol. 55 (2021): 1-43. doi:10.1159/000517590
 7. Silva, Ana Rita Carreiro, and Ricardo José David Costa Vieira. "Predictive factors of melanoma thickness." *Anais brasileiros de dermatologia* vol. 97,5 (2022): 601-605. doi:10.1016/j.abd.2021.12.002
 8. Fattore, Davide et al. "Drug-induced photosensitivity associated with anticancer therapies." *Italian journal of dermatology and venereology* vol. 159,5 (2024): 555-560. doi:10.23736/S2784-8671.24.07782-X
 9. Plaza, Jose A et al. "An update on viral-induced cutaneous lymphoproliferative disorders. CME Part I." *Journal of the American Academy of Dermatology* vol. 88,5 (2023): 965-980. doi:10.1016/j.jaad.2021.11.068
 10. Fernandez-Ruiz, Jonatan et al. "Knowledge, Behaviour and Attitudes Related to Sun Exposure in Sportspeople: A Systematic Review." *International journal of environmental research and public health* vol. 19,16 10175. 17 Aug. 2022, doi:10.3390/ijerph191610175
 11. M. Bourgaux et al. "Man of stone: A case of a chronic actinic dermatitis mimicking a cutis verticis gyrata." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34 (2019). <https://doi.org/10.1111/jdv.16068>.

12. L. Baretta et al. "Occurrence of Cutaneous Neoplasia in Dogs with Actinic Dermatitis in a Veterinary Medical Teaching Hospital - UFRGS, Brazil." *Acta Scientiae Veterinariae*, 49 (2021).
<https://doi.org/10.22456/1679-9216.108639>.
13. A. Velez et al. "Immunofluorescence findings in a reactivating lichenoid photoallergic chronic dermatitis (actinic reticuloid).". *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, 40 5 (2024): e12995 .
<https://doi.org/10.1111/phpp.12995>.
14. Ana Belén Valero Martillo et al. "ACTINIC KERATOSIS, SCOPING REVIEW." *EPRA International Journal of Multidisciplinary Research (IJMR)* (2025).
<https://doi.org/10.36713/epra19917>.
15. Jung-Hwan Kim et al. "A postulated model for photoimmunopathogenesis of chronic actinic dermatitis around adaptive immunity, including Th17 cells, Tregs, TRMs, cytotoxic T cells, and/or common- γ chain receptor+ cells." *Photodermatology*, 39 (2022): 147 - 154.
<https://doi.org/10.1111/phpp.12848>.
16. K. Ali et al. "Clearance of Chronic Actinic Dermatitis With Dupilumab Therapy in Chinese Patients: A Case Series." *Frontiers in Medicine*, 9 (2022).
<https://doi.org/10.3389/fmed.2022.803692>.

17. N. Patel et al. "Dupilumab for the treatment of chronic actinic dermatitis." *Photodermatology*, 36 (2020). <https://doi.org/10.1111/phpp.12566>.
18. N. Patel et al. "Dupilumab for the treatment of chronic actinic dermatitis." *Photodermatology*, 36 (2020). <https://doi.org/10.1111/phpp.12566>.
19. Sanjeev Handa et al. "Efficacy and safety of azathioprine versus mycophenolate mofetil in chronic actinic dermatitis in skin of color: results of a randomized controlled trial.." *International journal of dermatology* (2024). <https://doi.org/10.1111/ijd.17412>.
20. O. McFeely et al. "Chronic actinic dermatitis successfully treated with methotrexate and dupilumab." *Photodermatology*, 39 (2022). <https://doi.org/10.1111/phpp.12851>.

Factores genéticos y epigenéticos en el desarrollo del cáncer de piel

Andreina Ninoska Cueva Salan

Médica Universidad Católica de Santiago de
Guayaquil

Médico General Consulta Privada

Definición

El cáncer de piel es el tipo de neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial, y su incidencia continúa en aumento, particularmente en poblaciones expuestas a altos niveles de radiación ultravioleta (UV). Esta enfermedad comprende diversos subtipos, entre los cuales se destacan el carcinoma basocelular (CBC), el carcinoma espinocelular (CEC) y el melanoma cutáneo. Aunque estos tumores comparten un origen en las células de la piel, presentan diferencias sustanciales en cuanto a su comportamiento biológico, agresividad y pronóstico.

Tradicionalmente, el desarrollo del cáncer de piel se ha asociado principalmente a factores ambientales, siendo la exposición solar excesiva el principal carcinógeno. Sin embargo, investigaciones más recientes han evidenciado que la susceptibilidad individual a estos tumores está profundamente influida por componentes genéticos y epigenéticos. Las mutaciones heredadas o adquiridas en

genes específicos pueden alterar vías clave que regulan la proliferación, apoptosis y reparación del ADN, facilitando la transformación maligna de las células cutáneas. Además, modificaciones epigenéticas como la metilación del ADN, las alteraciones en la expresión de ARN no codificantes y las modificaciones de histonas contribuyen significativamente a la desregulación génica sin alterar la secuencia del ADN.

El estudio de los factores genéticos y epigenéticos en la oncogénesis cutánea no solo ha permitido una mejor comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes al cáncer de piel, sino que también ha abierto nuevas posibilidades en el ámbito clínico. Actualmente, estos conocimientos se traducen en el desarrollo de biomarcadores diagnósticos, herramientas de pronóstico y terapias dirigidas más eficaces.

Este capítulo tiene como objetivo analizar en profundidad los principales factores genéticos y epigenéticos involucrados en el desarrollo del cáncer de piel, describiendo tanto las alteraciones específicas

identificadas en cada subtipo tumoral como las implicancias clínicas y terapéuticas derivadas de estos hallazgos. A través de esta revisión, se pretende proporcionar una visión actualizada y crítica sobre el papel que desempeñan estas alteraciones moleculares en la carcinogénesis cutánea.

Fundamentos de la Genética y Epigenética del Cáncer

El cáncer es, en esencia, una enfermedad genética que surge de la acumulación de alteraciones en el material genético de las células. Sin embargo, en las últimas décadas ha quedado claro que los cambios epigenéticos también desempeñan un papel fundamental en la iniciación, progresión y mantenimiento del fenotipo maligno. Para comprender cómo estos procesos contribuyen al cáncer de piel, es necesario revisar sus principios fundamentales.

Alteraciones Genéticas en el Cáncer

Las alteraciones genéticas pueden clasificarse como **mutaciones germinales**, presentes en todas las células del individuo y heredadas de los progenitores, o **mutaciones somáticas**, adquiridas a lo largo de la vida como resultado de errores en la replicación del ADN o por exposición a agentes carcinógenos como la radiación UV.

Estas mutaciones pueden afectar a diferentes tipos de genes clave:

- **Oncogenes**, que promueven el crecimiento celular cuando se activan de forma inapropiada (por ejemplo, *BRAF*, *NRAS*).
- **Genes supresores tumorales**, que normalmente inhiben la proliferación celular o inducen apoptosis, pero que pueden ser inactivados por mutaciones (por ejemplo, *TP53*, *CDKN2A*).
- **Genes de reparación del ADN**, cuya disfunción conlleva inestabilidad genómica y acumulación

de mutaciones (por ejemplo, *XPA*, *XPC* en xeroderma pigmentoso).

En el cáncer de piel, la exposición crónica a radiación UV es un potente mutágeno que induce dímeros de pirimidina y mutaciones características como transiciones C→T, facilitando la transformación celular[1,2,3].

Alteraciones Epigenéticas en el Cáncer

La **epigenética** se refiere a los cambios heredables en la expresión génica que no implican modificaciones en la secuencia del ADN. Estos cambios son esenciales para regular el funcionamiento celular normal, pero su desregulación puede contribuir al desarrollo del cáncer. Las principales modificaciones epigenéticas incluyen:

- **Metilación del ADN:** Adición de grupos metilo en las islas CpG del promotor de genes, generalmente asociada con represión transcripcional. En cáncer, puede silenciar genes

supresores tumorales.

- **Modificaciones de histonas:** Cambios postraduccionales en las histonas, como acetilación o metilación, que influyen en la accesibilidad del ADN y, por tanto, en la expresión génica.
- **ARN no codificantes**, como los **microRNAs (miRNAs)** y los **ARN largos no codificantes (ncRNAs)**, que regulan la expresión génica post transcripcionalmente. Su sobreexpresión o inhibición puede favorecer la carcinogénesis.

Estas modificaciones pueden ser inducidas por factores ambientales, incluido el estrés oxidativo generado por la radiación UV. A diferencia de las mutaciones, los cambios epigenéticos son potencialmente reversibles, lo que los convierte en blancos atractivos para terapias dirigidas[4,5,6].

Interacción Genética-Epigenética en la Oncogénesis Cutánea

La interacción entre cambios genéticos y epigenéticos es dinámica y sinérgica. Por ejemplo, una mutación en un gen regulador epigenético puede alterar globalmente el patrón de expresión génica, y viceversa, una alteración epigenética puede silenciar genes reparadores del ADN, aumentando la tasa de mutaciones. En el cáncer de piel, esta interacción contribuye al desarrollo de un microambiente tumoral más agresivo y resistente a las terapias convencionales.

Factores Genéticos en el Cáncer de Piel

El cáncer de piel es una enfermedad multifactorial en la que intervienen tanto factores ambientales como genéticos. Las alteraciones genéticas pueden ser de tipo germinal, presentes en todas las células del individuo y heredadas de los progenitores, o somáticas, adquiridas durante la vida debido a factores como la exposición a la radiación ultravioleta (UV). A continuación, se detallan

las principales mutaciones asociadas al cáncer de pie[7,8,9]l.

Mutaciones Germinales Asociadas

Genes de Predisposición Hereditaria

- **CDKN2A:** Este gen codifica las proteínas p16INK4a y p14ARF, que regulan el ciclo celular. Las variantes patogénicas de CDKN2A explican entre el 35% y el 40% de los melanomas familiares. Además, ciertas mutaciones en CDKN2A también aumentan el riesgo de cáncer de páncreas.
- **CDK4:** Mutaciones germinales en este gen, que codifica una proteína clave en la progresión del ciclo celular, se han asociado con una mayor susceptibilidad al melanoma. Aunque menos frecuentes que las de CDKN2A, estas mutaciones también contribuyen al riesgo hereditario.
- **BAP1:** Las mutaciones germinales en BAP1 se han vinculado con un síndrome que predispone al melanoma uveal y cutáneo, así como a otros

cánceres, incluyendo mesotelioma y carcinoma de células renales.

- **MITF:** Variantes específicas en este factor de transcripción están asociadas con un aumento en el riesgo de melanoma familiar.

Síndromes Genéticos Relacionados

- **Xeroderma Pigmentoso (XP):** Este trastorno autosómico recesivo se caracteriza por una deficiencia en la reparación del ADN dañado por UV, lo que conduce a una alta incidencia de cánceres de piel a edades tempranas.
- **Síndrome de Nevo de Células Basales (Síndrome de Gorlin):** Causado por mutaciones en el gen PTCH1, este síndrome predispone al desarrollo de múltiples carcinomas basocelulares desde edades tempranas[10,11,12].

Mutaciones Somáticas Frecuentes

Melanoma

- **BRAF:** La mutación V600E en BRAF es una de las alteraciones somáticas más comunes en el melanoma cutáneo, presente en aproximadamente el 50% de los casos. Esta mutación conduce a una activación constitutiva de la vía MAPK, promoviendo la proliferación celular.
- **NRAS:** Mutaciones en NRAS se encuentran en alrededor del 15-20% de los melanomas y también resultan en la activación de la vía MAPK.
- **KIT:** Alteraciones en KIT son más frecuentes en melanomas de mucosas, acrales y en aquellos asociados a daño crónico por UV[13].

Carcinomas No Melanoma

- **TP53:** Mutaciones en este gen supresor tumoral se detectan en aproximadamente el 50% de los

carcinomas de células escamosas y en una proporción menor de carcinomas basocelulares. TP53 juega un papel crucial en la respuesta al daño genético y la apoptosis.

- **PTCH1:** Mutaciones somáticas en PTCH1 se han identificado en carcinomas basocelulares esporádicos, implicando la vía Hedgehog en la patogénesis de estos tumores.
- **HRAS:** Alteraciones en HRAS se han observado en una minoría de carcinomas de células escamosas, contribuyendo a la activación de vías de señalización proliferativa[14].

Papel de la Radiación Ultravioleta (UV)

La exposición a la radiación UV es el principal factor ambiental en la génesis de mutaciones somáticas en el cáncer de piel. La radiación UV induce dímeros de pirimidina en el ADN, lo que lleva a mutaciones

características, como las transiciones C→T. La incapacidad para reparar eficazmente este daño, como ocurre en el xeroderma pigmentoso, resulta en una mayor susceptibilidad al cáncer de piel[15].

Factores Epigenéticos en el Cáncer de Piel

Además de las alteraciones genéticas, los cambios epigenéticos desempeñan un papel crucial en la oncogénesis cutánea. Estos cambios, que no modifican la secuencia del ADN pero sí su expresión, pueden ser inducidos por factores ambientales y contribuir al desarrollo y progresión del cáncer de piel.

Alteraciones Epigenéticas Comunes

Hipermetilación de Genes Supresores Tumorales

La hipermetilación de regiones promotoras ricas en islas CpG puede silenciar genes supresores tumorales, favoreciendo la carcinogénesis. En el cáncer de piel, se ha observado hipermetilación en genes como **CDKN2A**, que codifica la proteína p16INK4a, un regulador del ciclo celular. La inactivación epigenética de **CDKN2A**

se ha asociado con la progresión de melanomas y carcinomas de células escamosas[16].

Desregulación de microRNAs (miRNAs)

Los miARNs son pequeñas moléculas de ARN no codificante que regulan la expresión génica post transcripcionalmente. Alteraciones en su expresión pueden contribuir a la tumorigénesis. Por ejemplo, la sobreexpresión de **miR-21** se ha asociado con la inhibición de genes supresores tumorales y la promoción de la proliferación celular en melanomas. Por otro lado, la disminución de **miR-203** puede conducir a la activación de vías oncogénicas en carcinomas de células escamosas[16,17].

Modificaciones de Histonas

Las histonas son proteínas alrededor de las cuales se enrolla el ADN, y sus modificaciones postraduccionales, como la acetilación y metilación, pueden influir en la expresión génica. Alteraciones en estas modificaciones pueden resultar en la activación de oncogenes o la

represión de genes supresores tumorales. Por ejemplo, la desacetilación de histonas puede conducir a la compactación de la cromatina y al silenciamiento de genes protectores contra el cáncer.

Interacción entre Factores Epigenéticos y Ambientales

Efecto de la Radiación UV en el Epigenoma

La radiación ultravioleta (UV), principal factor de riesgo ambiental para el cáncer de piel, no solo induce mutaciones directas en el ADN, sino que también puede provocar cambios epigenéticos. La exposición a UV puede alterar patrones de metilación del ADN y modificar la expresión de miARNs, contribuyendo a la carcinogénesis cutánea.

Papel del Estrés Oxidativo y la Inflamación Crónica

La exposición a la radiación UV genera especies reactivas de oxígeno, que inducen estrés oxidativo y daño celular. Este ambiente proinflamatorio puede promover alteraciones epigenéticas, como cambios en la

metilación del ADN y modificaciones de histonas, facilitando la transformación maligna de las células de la piel[18,19].

Implicaciones Clínicas

La comprensión de los factores genéticos y epigenéticos en el cáncer de piel ha tenido un impacto significativo en diversas áreas clínicas, desde el diagnóstico precoz hasta el desarrollo de terapias personalizadas. A continuación, se detallan las principales implicaciones:

Diagnóstico Precoz y Detección de Biomarcadores

La identificación de mutaciones específicas y alteraciones epigenéticas ha permitido el desarrollo de biomarcadores que facilitan la detección temprana del cáncer de piel. Por ejemplo, la detección de mutaciones en el gen **BRAF** en lesiones sospechosas puede indicar una transformación maligna en etapas iniciales. Además, patrones de metilación aberrantes en genes supresores tumorales, como **CDKN2A**, pueden servir como indicadores tempranos de carcinogénesis cutánea.

Estratificación del Riesgo y Pronóstico

La presencia de ciertas mutaciones germinales, como las variantes patogénicas en **CDKN2A**, permite identificar individuos con mayor riesgo de desarrollar melanoma, lo que justifica una vigilancia dermatológica más intensiva. Asimismo, alteraciones en genes como **TP53** se asocian con un pronóstico más desfavorable en carcinomas de células escamosas, lo que puede influir en las decisiones terapéuticas[20,21].

Terapias Dirigidas

El conocimiento de las alteraciones moleculares ha llevado al desarrollo de terapias dirigidas que atacan específicamente las vías alteradas en el cáncer de piel. Por ejemplo, inhibidores de **BRAF** y **MEK** han mostrado eficacia en pacientes con melanomas que presentan mutaciones en **BRAF**. Además, los inhibidores de puntos de control inmunológico, como los anticuerpos contra **PD-1**, han revolucionado el tratamiento del melanoma metastásico, especialmente en tumores con alta carga mutacional[22].

Inhibidores Epigenéticos

Las alteraciones epigenéticas, al ser potencialmente reversibles, representan dianas terapéuticas atractivas. Inhibidores de **DNMTs** (DNA metiltransferasas) y **HDACs** (histona deacetilasas) están siendo evaluados en ensayos clínicos para el tratamiento de diversos cánceres, incluyendo el de piel. Estos agentes buscan restaurar la expresión normal de genes supresores tumorales silenciados epigenéticamente, inhibiendo así la progresión tumoral.[23]

Medicina Personalizada

La integración de datos genéticos y epigenéticos en la práctica clínica ha sentado las bases de la medicina personalizada en oncología dermatológica. La secuenciación de nueva generación (NGS) permite la caracterización detallada de las alteraciones moleculares en cada tumor, lo que facilita la selección de terapias específicas y mejora los resultados clínicos[24].

Avances Recientes en Investigación

La investigación en los factores genéticos y epigenéticos del cáncer de piel ha experimentado avances significativos en los últimos años, proporcionando una comprensión más profunda de la oncogénesis cutánea y abriendo nuevas vías para el diagnóstico y tratamiento.

Tecnologías Ómicas

Genómica y Epigenética

La secuenciación del genoma completo ha permitido identificar mutaciones somáticas recurrentes en genes como **PREX2**, implicado en la progresión del melanoma. Además, se ha logrado secuenciar el genoma completo del melanoma, identificando mutaciones en genes como **PREX2**, lo que ha proporcionado una visión más detallada de las alteraciones genéticas involucradas en este tipo de cáncer.

Transcriptómica

El análisis de perfiles de expresión génica ha identificado firmas moleculares asociadas con la agresividad tumoral y la respuesta al tratamiento en el cáncer de piel. Por ejemplo, la sobreexpresión de ciertos miARNs se ha correlacionado con un peor pronóstico en pacientes con melanoma.

Modelos Experimentales

Modelos In Vitro

El desarrollo de cultivos tridimensionales de células de melanoma ha permitido estudiar la interacción célula-célula y la resistencia a terapias, proporcionando plataformas más representativas del microambiente tumoral.

Modelos In Vivo

La utilización de modelos murinos genéticamente modificados ha facilitado la evaluación de la función de

genes específicos en la iniciación y progresión del cáncer de piel, así como la prueba de nuevas terapias dirigidas.

Perspectivas de Medicina Personalizada

La integración de datos genéticos y epigenéticos en la práctica clínica está avanzando hacia una medicina personalizada en oncología dermatológica. Por ejemplo, la identificación de mutaciones en genes como **BRAF** y **NRAS** permite la selección de terapias dirigidas específicas, mejorando la eficacia del tratamiento y reduciendo efectos secundarios[25,26].

Referencias

1. Guo, Weinan et al. "Signal pathways of melanoma and targeted therapy." *Signal transduction and targeted therapy* vol. 6,1 424. 20 Dec. 2021, doi:10.1038/s41392-021-00827-6
2. Sarate, Rahul M et al. "Dynamic regulation of tissue fluidity controls skin repair during wound healing." *Cell* vol. 187,19 (2024): 5298-5315.e19. doi:10.1016/j.cell.2024.07.031
3. Kalaora, Shelly et al. "Mechanisms of immune activation and regulation: lessons from melanoma." *Nature reviews. Cancer* vol. 22,4 (2022): 195-207. doi:10.1038/s41568-022-00442-9
4. Ji, Shuaifei et al. "Cellular rejuvenation: molecular mechanisms and potential therapeutic interventions for diseases." *Signal transduction and targeted therapy* vol. 8,1 116. 14 Mar. 2023, doi:10.1038/s41392-023-01343-5
5. Russell, Andrew J C et al. "Slide-tags enables single-nucleus barcoding for multimodal spatial genomics." *Nature* vol. 625,7993 (2024): 101-109. doi:10.1038/s41586-023-06837-4
6. Itahashi, Kota et al. "BATF epigenetically and transcriptionally controls the activation program of

- regulatory T cells in human tumors.” *Science immunology* vol. 7,76 (2022): eabk0957. doi:10.1126/sciimmunol.abk0957
7. Allouche, Jennifer et al. “NNT mediates redox-dependent pigmentation via a UVB- and MITF-independent mechanism.” *Cell* vol. 184,16 (2021): 4268-4283.e20. doi:10.1016/j.cell.2021.06.022
 8. Emmons, Michael F et al. “HDAC8-mediated inhibition of EP300 drives a transcriptional state that increases melanoma brain metastasis.” *Nature communications* vol. 14,1 7759. 29 Nov. 2023, doi:10.1038/s41467-023-43519-1
 9. Serman, Nikola et al. “Genetic risk factors in melanoma etiopathogenesis and the role of genetic counseling: A concise review.” *Bosnian journal of basic medical sciences* vol. 22,5 673-682. 16 Sep. 2022, doi:10.17305/bjbms.2021.7378
 10. Wu, Zhixuan et al. “A pan-cancer multi-omics analysis of lactylation genes associated with tumor microenvironment and cancer development.” *Heliyon* vol. 10,5 e27465. 3 Mar. 2024, doi:10.1016/j.heliyon.2024.e27465
 11. Mahendra P. Kashyap et al. "Epigenetic Regulation in the Pathogenesis of Non-melanoma Skin Cancer.." *Seminars in cancer biology* (2020). <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.11.009>.

12. Yanqi Sang et al. "Current insights into the epigenetic mechanisms of skin cancer." *Dermatologic Therapy*, 32 (2019). <https://doi.org/10.1111/dth.12964>.
13. M. Steinhoff et al. "Targeting oncogenic transcription factors in skin malignancies: An update on cancer stemness and therapeutic outcomes.." *Seminars in cancer biology* (2022). <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.11.009>.
14. Marianela Zambrano-Román et al. "Non-Melanoma Skin Cancer: A Genetic Update and Future Perspectives." *Cancers*, 14 (2022). <https://doi.org/10.3390/cancers14102371>.
15. Abbas Abi et al. "Circular RNAs: epigenetic regulators in cancerous and noncancerous skin diseases." *Cancer Gene Therapy*, 27 (2019): 280 - 293. <https://doi.org/10.1038/s41417-019-0130-x>.
16. E. Yuksel et al. "Epigenetic and Environmental Risk Factors in Skin Cancer." *International Journal of Scientific and Technological Research*, 6 (2020): 179-183. <https://doi.org/10.7176/jstr/6-03-21>.
17. Muhammad Abubakar et al. "Overview of Skin Cancer and Risk Factors." *International Journal of General Practice Nursing* (2024). <https://doi.org/10.26689/ijgpn.v2i3.8114>.
18. V. Davalos et al. "Cancer epigenetics in clinical practice." *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 73 (2022): 376 - 424. <https://doi.org/10.3322/caac.21765>.

19. Hideyuki Takeshima et al. "Accumulation of genetic and epigenetic alterations in normal cells and cancer risk." *NPJ Precision Oncology*, 3 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41698-019-0079-0>.
20. E. Parker et al. "The influence of climate change on skin cancer incidence – A review of the evidence." *International Journal of Women's Dermatology*, 7 (2020): 17 - 27. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2020.07.003>.
21. Yan Teng et al. "Ultraviolet Radiation and Basal Cell Carcinoma: An Environmental Perspective." *Frontiers in Public Health*, 9 (2021). <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.666528>.
22. Antonio Alcalá Ramírez del Puerto et al. "Skin cancer mortality in Spain: adjusted mortality rates by province and related risk factors." *International Journal of Dermatology*, 62 (2023). <https://doi.org/10.1111/ijd.16618>.
23. E. Yuksel et al. "Epigenetic and Environmental Risk Factors in Skin Cancer." *International Journal of Scientific and Technological Research*, 6 (2020): 179-183. <https://doi.org/10.7176/jstr/6-03-21>.
24. Caitlin Kennedy et al. "Developing indices to identify hotspots of skin cancer vulnerability among the Non-Hispanic White population in the United States.." *Annals of epidemiology* (2021). <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2021.04.004>.

25. Eva Vavrková et al. "Environmental changes and their impact on human behaviour - Case study of the incidence of skin cancer.." *The Science of the total environment*, 738 (2020): 139788 .
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139788>.
26. T.P.G. Watson et al. "Relationship between climate change and skin cancer and implications for prevention and management: a scoping review.." *Public health*, 227 (2024): 243-249 .
<https://doi.org/10.1016/j.puhe.2023.12.003>.

**Manejo de las lesiones premalignas:
queratosis actínica y enfermedad de
Bowen**

Juleidy Josefina Rugel Tutiven

Médico Universidad De Guayaquil

Definición

Las lesiones cutáneas premalignas representan un grupo de alteraciones epidérmicas que, si no se tratan oportunamente, pueden evolucionar hacia neoplasias invasoras, en particular el carcinoma epidermoide cutáneo. Entre las más frecuentes se encuentran la queratosis actínica (QA) y la enfermedad de Bowen (EB), ambas consideradas formas de carcinoma escamoso in situ, aunque con diferentes características clínicas, histológicas y comportamientos biológicos.

La queratosis actínica se origina a partir del daño inducido por radiación ultravioleta (UV), particularmente en pacientes con fototipos claros, antecedentes de exposición solar crónica y edad avanzada. Clínicamente se presenta como lesiones ásperas, eritematosas, de superficie escamosa, localizadas en zonas fotoexpuestas. Aunque su potencial de transformación maligna es bajo por lesión individual, su presencia múltiple y en contexto de “campo de

cancerización” aumenta considerablemente el riesgo de progresión a carcinoma escamocelular invasivo.

Por su parte, la enfermedad de Bowen representa una forma más avanzada de displasia intraepidérmica, con compromiso completo del espesor de la epidermis, sin invasión de la dermis. Puede aparecer en cualquier parte del cuerpo, incluida la piel no expuesta al sol, y se manifiesta como una placa eritematosa bien delimitada, de crecimiento lento, que puede confundirse con dermatitis crónica o psoriasis. Su importancia clínica radica en que hasta el 5% de los casos no tratados pueden progresar a carcinoma invasor.

Dado el riesgo oncológico potencial, el reconocimiento y manejo adecuado de estas lesiones es fundamental en la práctica dermatológica. El abordaje terapéutico debe ser individualizado, considerando factores como el número de lesiones, localización anatómica, características clínicas, estado inmunológico del paciente y disponibilidad de recursos. Además, las estrategias de prevención secundaria, especialmente en poblaciones de

alto riesgo, y el seguimiento a largo plazo constituyen pilares esenciales para reducir la carga de cáncer cutáneo no melanoma.

Epidemiología

Queratosis Actínica (QA)

La queratosis actínica es una de las lesiones premalignas cutáneas más comunes, especialmente en poblaciones de piel clara. Su prevalencia varía según la región geográfica y la exposición solar acumulada. En España, se ha estimado una prevalencia del 30% en individuos mayores de 45 años, incrementándose con la edad y siendo más frecuente en hombres.

Los principales factores de riesgo incluyen:

- **Exposición solar crónica:** La radiación ultravioleta (UV) es el principal agente etiológico, afectando predominantemente a áreas fotoexpuestas como la cara, el cuero cabelludo en individuos calvos, las orejas, el cuello y el dorso

de las manos.

- **Fototipos claros:** Individuos con piel clara, ojos claros y cabello rubio o pelirrojo tienen mayor susceptibilidad al daño actínico.
- **Edad avanzada:** La acumulación de exposición solar a lo largo de los años incrementa la incidencia de QA en personas mayores.
- **Inmunosupresión:** Pacientes sometidos a terapias inmunosupresoras, como receptores de trasplantes de órganos, presentan una mayor incidencia de QA y su progresión a carcinoma escamocelular invasivo[1,2].

Enfermedad de Bowen (EB)

La enfermedad de Bowen es una forma de carcinoma escamocelular in situ que puede afectar tanto a la piel como a las mucosas. Su incidencia es menor en

comparación con la QA, pero no por ello menos relevante.

Características epidemiológicas destacadas:

- **Edad y género:** Predomina en mujeres mayores de 60 años, siendo rara su presentación en individuos menores de 30 años.
- **Localización anatómica:** Aunque puede aparecer en cualquier parte del cuerpo, es más frecuente en áreas expuestas al sol, como la cabeza, el cuello y las extremidades inferiores[3,4].

Factores de riesgo asociados:

- **Exposición a radiación UV:** Similar a la QA, la exposición solar crónica es un factor etiológico significativo.

- **Infección por Virus del Papiloma Humano (VPH):** Se ha identificado una asociación entre la EB y ciertos subtipos de VPH, especialmente en lesiones de mucosas.
- **Exposición a arsénico:** La ingestión crónica de arsénico se ha relacionado con la aparición de EB.
- **Inmunosupresión:** Al igual que en la QA, la inmunosupresión aumenta el riesgo de desarrollo y progresión de la EB.

Es importante destacar que, aunque ambas lesiones tienen potencial de progresar a carcinoma escamocelular invasivo, la tasa de transformación maligna varía. En el caso de la QA, se estima que el riesgo anual de transformación es bajo por lesión individual, pero aumenta con el número de lesiones presentes y la extensión del "campo de cancerización". En la EB, se ha

reportado una progresión a carcinoma invasivo en aproximadamente el 3-5% de los casos no tratados[5].

Fisiopatología

Queratosis Actínica (QA)

La queratosis actínica es una lesión cutánea premaligna que resulta de la proliferación de queratinocitos epidérmicos atípicos. Esta proliferación es inducida principalmente por la exposición crónica a la radiación ultravioleta (UV), especialmente la UVB, que provoca daño en el ADN de las células de la piel. Este daño conduce a mutaciones en genes clave, como el gen supresor de tumores p53, lo que resulta en una proliferación celular descontrolada y la formación de lesiones hiperqueratósicas. Histológicamente, la QA se caracteriza por atipia de los queratinocitos, hiperqueratosis y paraqueratosis. Estas alteraciones pueden progresar a carcinoma escamocelular invasivo si no se tratan adecuadamente[6].

Enfermedad de Bowen (EB)

La enfermedad de Bowen es una forma de carcinoma escamocelular in situ que afecta tanto la piel como las mucosas. Al igual que la QA, la exposición a la radiación UV es un factor etiológico significativo. Además, se ha asociado con la infección por ciertos subtipos del virus del papiloma humano (VPH), especialmente el VPH16. Otros factores etiológicos incluyen la exposición a arsénico y la inmunosupresión. Histológicamente, la EB muestra una epidermis reemplazada por queratinocitos anormales con desórdenes en la maduración y pérdida de polaridad, afectando todo el espesor de la epidermis sin invadir la dermis subyacente. Esta lesión puede progresar a carcinoma escamocelular invasivo si no se trata[7].

Diagnóstico

El diagnóstico de la queratosis actínica (QA) y la enfermedad de Bowen (EB) se basa en una combinación de evaluación clínica, dermatoscopia e histopatología. Clínicamente, la QA se manifiesta como lesiones

rugosas, escamosas, eritematosas o pigmentadas en zonas fotoexpuestas, mientras que la EB se presenta como una placa eritematosa bien delimitada, de crecimiento lento y con descamación superficial. La dermatoscopia mejora la precisión diagnóstica al revelar patrones característicos como el “patrón en fresa” en la QA no pigmentada o vasos glomerulares en la EB. En lesiones pigmentadas, se observan puntos marrones o grises y áreas de pigmento sin estructura, lo que requiere un diagnóstico diferencial con melanoma lentiginoso y otras dermatosis pigmentadas. La confirmación diagnóstica se realiza mediante biopsia, observándose en la QA una displasia de queratinocitos confinada a la epidermis con hiperqueratosis y paraqueratosis, mientras que la EB muestra atipia de todo el espesor epidérmico sin invasión dérmica. El diagnóstico diferencial incluye queratosis seborreica, lupus cutáneo, eccema crónico, psoriasis y carcinoma basocelular superficial, por lo que es clave integrar los hallazgos clínicos, dermatoscópicos e histológicos para una identificación precisa y un manejo adecuado de estas lesiones premalignas[8,9].

Clasificación y Grados de Severidad

Queratosis Actínica (QA)

La queratosis actínica se clasifica según criterios clínicos e histopatológicos para determinar su severidad y guiar el manejo terapéutico adecuado.

Clasificación Clínica:

La clasificación de Olsen establece tres grados basados en la palpación y visibilidad de las lesiones:

- **Grado I (leve):** Lesiones ligeramente palpables, más fáciles de sentir que de ver.
- **Grado II (moderado):** Lesiones moderadamente gruesas, fácilmente palpables y visibles.
- **Grado III (severo):** Lesiones muy gruesas e hiperqueratósicas.

Esta clasificación ayuda a identificar el riesgo de progresión a carcinoma de células escamosas y a seleccionar el tratamiento más adecuado[10].

Clasificación Histopatológica:

La clasificación de Roewert-Huber se basa en la extensión de la atipia de los queratinocitos en la epidermis:**QA Grado I (QA I):** Atipia focal de queratinocitos basales en el tercio inferior de la epidermis.

- **QA Grado II (QA II):** Atipia de queratinocitos en los dos tercios inferiores de la epidermis.
- **QA Grado III (QA III):** Atipia que afecta a todo el espesor de la epidermis.

Esta clasificación es útil para evaluar el riesgo de progresión a carcinoma invasivo y planificar el tratamiento[11].

Enfermedad de Bowen (EB)

La enfermedad de Bowen, o carcinoma escamoso in situ, se clasifica según sus características clínicas e histológicas.

Clasificación Clínica:

La EB se presenta como una placa eritematosa bien delimitada, de crecimiento lento, con una superficie escamosa o costrosa. Puede afectar cualquier área del cuerpo, incluidas las mucosas.

Clasificación Histopatológica:

Histológicamente, la EB muestra una proliferación de queratinocitos atípicos que ocupan todo el espesor de la epidermis, con pérdida de la arquitectura normal y presencia de mitosis atípicas, sin invasión de la dermis subyacente.

La clasificación precisa de la QA y la EB es esencial para determinar el riesgo de progresión a carcinoma invasivo y para seleccionar el tratamiento más adecuado[12].

Opciones Terapéuticas

El manejo de la queratosis actínica (QA) y la enfermedad de Bowen (EB) abarca diversas estrategias terapéuticas, que se seleccionan en función de las características de las lesiones y del paciente. Estas opciones se dividen en tratamientos focales y de campo.

Tratamientos Focales

Crioterapia: Consiste en la aplicación de nitrógeno líquido para destruir las lesiones mediante congelación. Es especialmente útil para lesiones aisladas e hiperqueratósicas.

Curetaje y Electrocirugía: Este procedimiento implica el raspado de la lesión seguido de la aplicación de corriente eléctrica para destruir cualquier célula residual. Es adecuado para lesiones hiperqueratósicas o cuando se requiere confirmación histológica.

Terapia Láser: Utiliza láseres ablativos para eliminar las capas afectadas de la piel. Es útil en lesiones

múltiples o en áreas de difícil acceso, aunque puede asociarse a cambios en la pigmentación y cicatrices.

Escisión Quirúrgica: Recomendada principalmente para la EB, consiste en la extirpación completa de la lesión con márgenes de seguridad, permitiendo el análisis histológico y asegurando la eliminación total del tejido afectado.

Tratamientos de Campo

Terapia Fotodinámica (TFD): Implica la aplicación de un agente fotosensibilizante en la piel afectada, seguido de la exposición a una fuente de luz específica que activa el agente, destruyendo las células anormales. Es eficaz en QA y EB, especialmente en lesiones extensas o múltiples.

Imiquimod: Es una crema inmunomoduladora que estimula la respuesta inmune local contra las células atípicas. Se utiliza en el tratamiento de QA y EB, aplicándose varias veces por semana durante semanas o meses, según la indicación específica.

5-Fluorouracilo (5-FU): Este agente quimioterápico tópico inhibe la síntesis de ADN en células atípicas. Se aplica en crema o solución, generalmente dos veces al día durante 2 a 4 semanas, siendo eficaz en QA y EB.

Diclofenaco en Gel: Es un antiinflamatorio no esteroideo que, en combinación con ácido hialurónico, se aplica dos veces al día durante 60 a 90 días. Es menos irritante que otros tratamientos tópicos, pero puede ser menos eficaz.

Tirbanibulina: Es un inhibidor de la polimerización de la tubulina con efecto antiproliferativo y antitumoral. Se aplica una vez al día durante 5 días consecutivos y está indicado para QA en áreas pequeñas[13,14,15,16].

Terapias Emergentes o en Investigación

Se están evaluando nuevas terapias, como combinaciones de tratamientos existentes, inmunoterapias tópicas y agentes moleculares dirigidos, con el objetivo de mejorar la eficacia y tolerabilidad en el manejo de QA y EB.

Seguimiento y Prevención

El manejo efectivo de la queratosis actínica (QA) y la enfermedad de Bowen (EB) no se limita al tratamiento de las lesiones existentes, sino que también abarca estrategias de seguimiento y prevención para minimizar el riesgo de recurrencia y la progresión a carcinomas invasivos.

Seguimiento Postratamiento

Después de la intervención terapéutica, es esencial establecer un plan de seguimiento personalizado, considerando factores como el número de lesiones, la respuesta al tratamiento y la presencia de factores de riesgo adicionales. Las recomendaciones generales incluyen:

- **Frecuencia de las consultas:** Inicialmente, se sugiere una evaluación dermatológica cada 3 a 6 meses durante el primer año de postratamiento. Posteriormente, la periodicidad puede ajustarse según la estabilidad clínica del paciente.

- **Evaluación clínica:** En cada visita, se debe realizar un examen físico completo de la piel para detectar nuevas lesiones o signos de recurrencia.
- **Educación al paciente:** Instruir al paciente sobre la autoexploración mensual de la piel, enfatizando la identificación de cambios sospechosos y la importancia de consultar al especialista ante cualquier hallazgo[17,18].

Prevención Primaria

La prevención primaria se centra en la reducción de la exposición a factores de riesgo conocidos para el desarrollo de QA y EB. Las medidas recomendadas incluyen:

- **Protección solar:** Fomentar el uso diario de protectores solares de amplio espectro con un factor de protección solar (FPS) mínimo de 30, reaplicándolos cada 2 horas y después de nadar o sudar. Además, se recomienda el uso de ropa protectora, sombreros de ala ancha y gafas de sol.

- **Modificación de hábitos:** Desaconsejar el uso de camas de bronceado y promover la búsqueda de sombra durante las horas pico de radiación ultravioleta (10 a.m. a 4 p.m.).
- **Educación comunitaria:** Implementar programas educativos que sensibilicen a la población sobre los riesgos de la exposición solar excesiva y las medidas de protección adecuadas[19].

Prevención Secundaria

La prevención secundaria se orienta a la detección temprana y el manejo oportuno de lesiones premalignas o malignas incipientes. Las estrategias incluyen:

- **Autoexamen regular:** Capacitar a los pacientes para realizar autoexámenes cutáneos mensuales, enfocándose en la identificación de lesiones nuevas o cambios en las existentes.
- **Consultas dermatológicas periódicas:** Establecer un calendario de revisiones

dermatológicas basado en el riesgo individual del paciente, considerando factores como antecedentes personales o familiares de cáncer de piel, fototipo y grado de exposición solar acumulada.

- **Tratamiento oportuno de nuevas lesiones:** Ante la aparición de nuevas QA o EB, iniciar el tratamiento adecuado de manera temprana para prevenir su progresión.

Consideraciones Especiales en Pacientes Inmunosuprimidos

Los individuos con inmunosupresión, ya sea por enfermedades subyacentes o terapias inmunosupresoras, presentan un riesgo incrementado de desarrollar QA y EB, así como de su progresión a carcinomas invasivos. En estos casos, se recomienda:

- **Seguimiento más frecuente:** Realizar evaluaciones dermatológicas más frecuentes,

adaptadas al nivel de inmunosupresión y antecedentes de lesiones cutáneas.

- **Medidas de protección estrictas:** Reforzar las medidas de fotoprotección y educación sobre la importancia de la detección temprana.
- **Colaboración multidisciplinaria:** Coordinar el manejo con otros especialistas involucrados en el cuidado del paciente para optimizar las estrategias de prevención y tratamiento.[20]

Referencias

1. Lapidus, Adam H et al. "Topical Calcipotriol Plus 5-Fluorouracil in the Treatment of Actinic Keratosis, Bowen's Disease, and Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review." *Journal of cutaneous medicine and surgery* vol. 28,4 (2024): 375-380. doi:10.1177/12034754241256347
2. Korhonen, Niina et al. "Premalignant lesions, basal cell carcinoma and melanoma in patients with cutaneous squamous cell carcinoma." *Archives of dermatological research* vol. 313,10 (2021): 879-884. doi:10.1007/s00403-020-02114-w
3. Leiter, Ulrike et al. "S3 guideline "actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma" - update 2023, part 2: epidemiology and etiology, diagnostics, surgical and systemic treatment of cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC), surveillance and prevention." *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* vol. 21,11 (2023): 1422-1433. doi:10.1111/ddg.15256
4. Chaiyabutr, Chayada et al. "Topical Photodynamic Therapy in a Medical Centre: The Scottish Dermatology Experience." *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine* vol. 41,2 (2025): e70010. doi:10.1111/phpp.70010

5. Yu, Nianzhou et al. "Dermabrasion combined with photodynamic therapy: a new option for the treatment of non-melanoma skin cancer." *Lasers in medical science* vol. 37,2 (2022): 1255-1263. doi:10.1007/s10103-021-03381-3
6. Adam H Lapidus et al. "Topical Calcipotriol Plus 5-Fluorouracil in the Treatment of Actinic Keratosis, Bowen's Disease, and Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review.." *Journal of cutaneous medicine and surgery* (2024): 12034754241256347 .
<https://doi.org/10.1177/12034754241256347>.
7. C. Morton et al. "European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 1: treatment delivery and established indications – actinic keratoses, Bowen's disease and basal cell carcinomas." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 33 (2019). <https://doi.org/10.1111/jdv.16017>.
8. M. Jansen et al. "Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis." *The New England Journal of Medicine*, 380 (2019): 935–946.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoA1811850>.
9. A. Khachemoune et al. "Shedding new light on actinic keratoses and squamous cell carcinoma in situ." *JAAPA*, 37 (2024): 1 - 6.
<https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000995696.23729.37>.
10. Ali Azimi et al. "Data independent acquisition proteomic analysis can discriminate between actinic keratosis,

- Bowen's disease and cutaneous squamous cell carcinoma.." *The Journal of investigative dermatology* (2020). <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.06.128>.
11. J. Thamm et al. "Diagnosis and therapy of actinic keratosis." *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 22 (2024): 675 - 690. <https://doi.org/10.1111/ddg.15288>.
 12. C. Dianzani et al. "Current therapies for actinic keratosis." *International Journal of Dermatology*, 59 (2020). <https://doi.org/10.1111/jid.14767>.
 13. M. Jansen et al. "Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis." *The New England Journal of Medicine*, 380 (2019): 935–946. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1811850>.
 14. K. Mosterd et al. "Treatment of Actinic Keratosis: Does Effectiveness Depend on the Location?." *The Journal of investigative dermatology*, 141 2 (2021): 248-249 . <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.07.025>.
 15. D. Eisen et al. "Guidelines of care for the management of actinic keratosis.." *Journal of the American Academy of Dermatology* (2021). <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.02.082>.
 16. Domenico Arcuri et al. "Pharmacological Agents Used in the Prevention and Treatment of Actinic Keratosis: A Review." *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (2023). <https://doi.org/10.3390/ijms24054989>.

17. T. Dirschka et al. "A randomized, intraindividual, non-inferiority, Phase III study comparing daylight photodynamic therapy with BF-200 ALA gel and MAL cream for the treatment of actinic keratosis." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 33 (2018): 288 - 297. <https://doi.org/10.1111/jdv.15185>.
18. S. Sáenz-Guirado et al. "Combined versus conventional photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid nanoemulsion (BF-200 ALA) for actinic keratosis: A randomized, single-blind, prospective study." *Photodermatology*, 38 (2021): 334 - 342. <https://doi.org/10.1111/phpp.12753>.
19. Yuanyuan Wan et al. "Efficacy of Photodynamic Therapy in the Treatment of Actinic Keratosis: A Network Meta-Analysis.." *Journal of cutaneous medicine and surgery* (2024): 12034754241266177 . <https://doi.org/10.1177/12034754241266177>.
20. A. Sousa et al. "Daylight photodynamic therapy in 25 patients with actinic keratosis and evaluation of efficacy by confocal microscopy.." *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 25 (2019): 414-416 . <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.02.001>.

Enfoque multidisciplinario en el tratamiento del melanoma avanzado

Sadi Andrea Macio Gordillo

Médico Universidad de Guayaquil

Médico General Ministerio de Salud Pública

Definición

El melanoma representa la forma más agresiva de cáncer cutáneo, caracterizado por su alta capacidad metastásica y resistencia a tratamientos convencionales en estadios avanzados. Aunque constituye un porcentaje menor de los cánceres de piel en términos de incidencia, es responsable de la mayoría de las muertes relacionadas con neoplasias cutáneas. En los últimos años, la incidencia de melanoma ha mostrado un incremento sostenido a nivel mundial, particularmente en países con poblaciones predominantemente caucásicas y alta exposición a radiación ultravioleta.

El abordaje del melanoma en estadios avanzados incluyendo enfermedad localmente avanzada irresecable y melanoma metastásico ha cambiado radicalmente con la incorporación de terapias dirigidas e inmunoterapia, desplazando progresivamente el rol tradicional de la

quimioterapia citotóxica. No obstante, dada la complejidad biológica y clínica de esta neoplasia, su tratamiento eficaz requiere la integración de múltiples disciplinas médicas.

Un enfoque multidisciplinario no solo permite una evaluación más completa del paciente, sino que también facilita la toma de decisiones terapéuticas individualizadas, basadas en la biología tumoral, el estado funcional del paciente y los recursos disponibles. La colaboración estrecha entre dermatólogos, oncólogos médicos, cirujanos oncológicos, patólogos, radio oncólogos y otros especialistas garantiza un plan terapéutico cohesivo, centrado en el paciente, y alineado con las guías de práctica clínica actuales.

Fundamentos del melanoma avanzado

El melanoma avanzado abarca aquellas presentaciones clínicas en las que el tumor ha progresado más allá del sitio primario, ya sea en forma de enfermedad localmente avanzada no resecable o con metástasis a distancia. Su diagnóstico implica una cuidadosa

evaluación clínica, histopatológica y molecular, que permite establecer la estadificación precisa y definir el plan terapéutico más adecuado.

Desde el punto de vista biológico, el melanoma se origina a partir de los melanocitos, células derivadas de la cresta neural responsables de la producción de melanina. Su transformación maligna está asociada a múltiples alteraciones genéticas y epigenéticas que favorecen la proliferación celular, la evasión del sistema inmune y la capacidad de invasión y metastatización. Entre las mutaciones más frecuentes se encuentran las del gen **BRAF** (especialmente la variante V600E), **NRAS**, **NF1** y **c-KIT**, las cuales tienen implicancias terapéuticas relevantes. Estas alteraciones son más comunes en ciertos subtipos de melanoma, como el cutáneo versus el mucoso o acral.

La estadificación del melanoma avanzado se realiza de acuerdo con el sistema de clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC), actualmente en su octava edición. Este sistema considera el grosor tumoral

(índice de Breslow), la presencia de ulceración, el compromiso ganglionar y la existencia de metástasis a distancia. En los estadios IV, se subdivide la enfermedad en función de la localización de las metástasis (piel, pulmones, otros órganos viscerales, sistema nervioso central) y los niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH), un marcador pronóstico importante.

Los factores pronósticos en melanoma avanzado incluyen, además de la mutación BRAF y el nivel de LDH, el número de sitios metastásicos, el desempeño funcional del paciente (ECOG), la carga tumoral y la respuesta inmunológica individual. Estas variables influyen directamente en la selección de terapias sistémicas y la posibilidad de intervenciones quirúrgicas o radioterapéuticas.

Comprender los fundamentos biológicos y clínicos del melanoma avanzado es esencial para implementar estrategias de tratamiento adecuadas y oportunas. Esta base también sustenta la necesidad de un enfoque multidisciplinario, dado que el abordaje de cada paciente

debe integrar múltiples dimensiones clínicas y terapéuticas[1,2].

Razonamiento del enfoque multidisciplinario

El tratamiento del melanoma avanzado implica una complejidad clínica considerable, derivada de su comportamiento biológico impredecible, las múltiples opciones terapéuticas disponibles y la necesidad de tomar decisiones dinámicas a lo largo de la evolución del paciente. En este contexto, el enfoque multidisciplinario se consolida como una herramienta fundamental para lograr una atención integral, basada en la evidencia y centrada en el paciente.

Uno de los principales fundamentos de este modelo radica en la **complementariedad de competencias clínicas**. La participación coordinada de distintas especialidades permite una valoración más precisa del caso, desde el diagnóstico histopatológico inicial hasta la planificación terapéutica. Por ejemplo, la interpretación experta de estudios moleculares por parte del patólogo es esencial para definir el uso de terapias dirigidas,

mientras que el oncólogo médico evalúa la indicación de inmunoterapia en función del perfil clínico y funcional del paciente. Simultáneamente, el cirujano oncológico puede intervenir en casos de enfermedad oligometastásica o lesiones sintomáticas resecables, y el radioncólogo puede aportar alternativas cuando no es posible una resección quirúrgica.

La evidencia respalda que los **equipos multidisciplinarios mejoran la sobrevida global y la calidad de vida** en pacientes con melanoma avanzado. Estudios observacionales han demostrado que los pacientes tratados en centros con unidades de tumores o "tumor boards" tienen mayor probabilidad de recibir tratamientos en línea con las guías clínicas, acceder a ensayos clínicos y obtener una respuesta temprana a eventos adversos. Asimismo, se ha observado una mejor adherencia al seguimiento y una comunicación más eficaz entre los distintos niveles asistenciales.

Además, el enfoque multidisciplinario favorece la toma de decisiones compartidas con el paciente, permitiendo

una discusión abierta sobre los riesgos, beneficios y expectativas de cada tratamiento. Este proceso promueve una atención personalizada y respetuosa de los valores y preferencias del paciente, en línea con los principios de la medicina centrada en la persona.

La integración efectiva del equipo depende de factores organizativos clave, como la existencia de reuniones periódicas, protocolos estandarizados, herramientas digitales de comunicación clínica y un liderazgo claro dentro del equipo. Estas condiciones facilitan la continuidad del cuidado y reducen la fragmentación asistencial, particularmente relevante en enfermedades como el melanoma, donde los tratamientos pueden ser prolongados y de alto impacto físico y emocional.

En suma, el enfoque multidisciplinario en el tratamiento del melanoma avanzado no solo es deseable, sino indispensable para abordar la complejidad terapéutica actual, garantizar un abordaje basado en evidencia y optimizar los resultados clínicos[3,4].

Composición del equipo multidisciplinario

El abordaje efectivo del melanoma avanzado requiere la articulación funcional de un equipo multidisciplinario compuesto por profesionales con experticia en distintas áreas del cuidado oncológico. La composición de este equipo responde a la necesidad de atender no solo la progresión tumoral, sino también los efectos colaterales del tratamiento, las necesidades psicosociales del paciente y la toma de decisiones clínicas complejas.

El **oncólogo médico** ocupa un rol central en la planificación terapéutica sistémica. Es responsable de indicar y monitorizar la inmunoterapia —como los inhibidores de los puntos de control inmunológico (anti-PD-1, anti-CTLA-4)— y las terapias dirigidas en pacientes con mutaciones específicas, principalmente BRAF V600. Su experiencia permite ajustar esquemas terapéuticos en función de la respuesta tumoral, toxicidad y comorbilidades.

El **dermatólogo** es clave en el diagnóstico precoz y el seguimiento del melanoma primario y de nuevas lesiones en pacientes con enfermedad avanzada. También

contribuye al manejo de efectos adversos dermatológicos derivados de la inmunoterapia, como exantemas, vitiligo o dermatitis inmunomediada.

La **cirugía oncológica** sigue teniendo un rol en el contexto del melanoma avanzado, especialmente en situaciones de enfermedad oligometastásica resecable, recurrencias locorregionales o lesiones sintomáticas que comprometan la calidad de vida. La resección completa de metástasis aisladas puede ser curativa en algunos pacientes seleccionados, o al menos paliativa en términos de control local.

El **radioncólogo** participa en el manejo de metástasis cerebrales, óseas o ganglionares inoperables, utilizando técnicas como la radioterapia estereotáxica (SRS) o la radioterapia de intensidad modulada (IMRT). En combinación con la inmunoterapia, la radiación puede inducir efectos inmunomoduladores (efecto abscopal), potenciando la respuesta sistémica.

El **patólogo anatómico y molecular** tiene un papel fundamental en la caracterización del tumor. La

determinación del estatus mutacional (BRAF, NRAS, c-KIT), la expresión de PD-L1 y otras alteraciones genómicas permiten estratificar el riesgo y seleccionar terapias dirigidas. Su interpretación experta de la biopsia también aporta información sobre características histológicas como ulceración, mitosis, invasión perineural o angiolinfática.

La **medicina nuclear**, mediante estudios como la tomografía por emisión de positrones (PET-CT), facilita la estadificación completa, la evaluación de respuesta al tratamiento y la detección precoz de recurrencias. Su uso es especialmente útil en pacientes con sospecha de enfermedad diseminada.

Los **cuidados paliativos** deben integrarse desde etapas tempranas, especialmente en pacientes con síntomas refractarios o evolución desfavorable. Su intervención mejora el control del dolor, el soporte psicológico y la toma de decisiones al final de la vida, promoviendo una atención digna y compasiva.

Complementan el equipo la **enfermería oncológica**, que garantiza la educación del paciente, el seguimiento de efectos adversos y la adherencia al tratamiento; el **psicooncólogo**, que aborda el impacto emocional del diagnóstico y tratamiento; el **nutricionista clínico**, encargado de mantener un estado nutricional óptimo durante las terapias; y el **trabajador social**, que facilita el acceso a recursos sociales, económicos y de acompañamiento.

La sinergia entre estos profesionales permite construir un plan terapéutico integral, adaptado a las características únicas de cada paciente, y garantizar una atención continua y de calidad durante todo el curso de la enfermedad[5,6,7,8].

Estrategias terapéuticas actuales

El manejo del melanoma avanzado ha experimentado avances significativos en los últimos años, con la incorporación de terapias sistémicas que han mejorado notablemente la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

Inmunoterapia

La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento del melanoma avanzado al potenciar la capacidad del sistema inmunológico para reconocer y atacar células tumorales. Los inhibidores de puntos de control inmunológico, como **nivolumab** y **ipilimumab**, han demostrado aumentar la supervivencia en pacientes con melanoma metastásico. Un estudio reciente reveló que más de la mitad de los pacientes tratados con la combinación de estos fármacos sobrevivieron al menos 10 años, lo que sugiere una posible curación en algunos casos.

Terapias Dirigidas

Para pacientes cuyo melanoma presenta mutaciones específicas, como en el gen **BRAF**, las terapias dirigidas ofrecen una alternativa eficaz. Fármacos como **vemurafenib** inhiben la actividad de la proteína mutada BRAF, reduciendo la proliferación celular tumoral. Estos tratamientos han mostrado mejoras en la supervivencia

libre de progresión y en la supervivencia global en comparación con la quimioterapia tradicional.

Radioterapia

La radioterapia se utiliza en situaciones específicas, como en metástasis cerebrales u óseas, proporcionando control local del tumor y alivio sintomático. Además, puede emplearse como terapia adyuvante tras la cirugía en casos de alto riesgo de recurrencia.

Terapias Celulares

Recientemente, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) aprobó **lifileucel**, una terapia basada en linfocitos infiltrantes de tumor (TIL), para el tratamiento de melanoma avanzado que no ha respondido a otras terapias. Este enfoque implica la extracción, expansión y reinfusión de linfocitos T del propio paciente, dirigidos específicamente contra las células tumorales[9,10].

Ensayos Clínicos

La participación en ensayos clínicos ofrece a los pacientes acceso a terapias innovadoras y combinaciones de tratamientos que aún no están disponibles de manera generalizada. Estos estudios son fundamentales para continuar mejorando las estrategias terapéuticas y personalizar el tratamiento según las características moleculares de cada tumor.

La selección de la estrategia terapéutica más adecuada debe basarse en las características específicas de cada paciente y del tumor, considerando factores como el estado mutacional, la carga tumoral, el estado de salud general y las preferencias del paciente. La colaboración multidisciplinaria es esencial para diseñar un plan de tratamiento integral y personalizado[11].

Coordinación y toma de decisiones clínicas

La coordinación efectiva entre los distintos miembros del equipo multidisciplinario es un pilar esencial en el tratamiento del melanoma avanzado. Dado que las

decisiones clínicas deben adaptarse a una enfermedad dinámica y a menudo impredecible, es fundamental establecer mecanismos de comunicación y colaboración continua que garanticen una atención coherente, ágil y centrada en el paciente.

Uno de los principales instrumentos de coordinación son las **reuniones multidisciplinarias** o *tumor boards*, en las que se revisan casos clínicos complejos con participación activa de dermatólogos, oncólogos médicos, cirujanos, radioncólogos, patólogos y otros especialistas relevantes. Estas reuniones permiten integrar la información clínica, imagenológica, patológica y molecular, promoviendo una discusión abierta y basada en evidencia para definir la mejor estrategia terapéutica. Idealmente, estas sesiones deben realizarse con periodicidad semanal o quincenal, estar protocolizadas y contar con sistemas de registro de las decisiones adoptadas.

La **toma de decisiones clínicas** en el contexto del melanoma avanzado requiere considerar múltiples

variables: el estadio de la enfermedad, las características moleculares del tumor, la carga tumoral, el estado funcional del paciente (ECOG o Karnofsky), las comorbilidades, la expectativa de vida y los objetivos terapéuticos (curativos o paliativos). La heterogeneidad de estos factores hace que las decisiones rara vez puedan tomarse de manera unidimensional o exclusivamente protocolizada.

En este sentido, se han desarrollado **herramientas digitales integradas**, como los sistemas de historia clínica electrónica compartida (HCE), que permiten un acceso simultáneo y actualizado a los datos clínicos del paciente por parte de todos los profesionales involucrados. Algunas instituciones también implementan plataformas específicas de gestión oncológica que incluyen módulos para planes de tratamiento, notificación de eventos adversos, evaluación de respuesta y coordinación de citas interdepartamentales.

La participación del paciente en la toma de decisiones, conocida como **toma de decisiones compartida**, es otro aspecto central. Este modelo implica informar de manera clara y comprensible al paciente sobre las distintas opciones terapéuticas disponibles, sus beneficios, riesgos y posibles desenlaces, para que pueda expresar sus valores, preferencias y expectativas. Esta estrategia no solo mejora la adherencia al tratamiento, sino que también fortalece la relación médico-paciente y contribuye al bienestar emocional del enfermo [12,13,14,15].

Referencias

1. Gerke, Alicia K. "Treatment of Sarcoidosis: A Multidisciplinary Approach." *Frontiers in immunology* vol. 11 545413. 19 Nov. 2020, doi:10.3389/fimmu.2020.545413
2. Lynn, Mary et al. "Multidisciplinary approach to the treatment of sexual dysfunction in couples using a biopsychosocial model." *The journal of sexual medicine* vol. 20,7 (2023): 991-997. doi:10.1093/jsxmed/qdad059
3. Zhang, Yue-Rong et al. "A Multidisciplinary Team Approach to the Treatment of Liver Cirrhosis." *Journal of inflammation research* vol. 14 5443-5450. 22 Oct. 2021, doi:10.2147/JIR.S328334
4. Kinsey, Emily, and Hannah M Lee. "Management of Hepatocellular Carcinoma in 2024: The Multidisciplinary Paradigm in an Evolving Treatment Landscape." *Cancers* vol. 16,3 666. 4 Feb. 2024, doi:10.3390/cancers16030666
5. Keller, Deborah S et al. "The multidisciplinary management of rectal cancer." *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* vol. 17,7 (2020): 414-429. doi:10.1038/s41575-020-0275-y
6. Nodora, Jesse N et al. "An innovative approach to the multidisciplinary treatment of uninsured breast cancer patients." *Cancer causes & control : CCC* vol. 36,3 (2025): 309-319. doi:10.1007/s10552-024-01935-8

7. Vitiello, Paola et al. "Multidisciplinary Approach to the Diagnosis and Therapy of Mycosis Fungoides." *Healthcare (Basel, Switzerland)* vol. 11,4 614. 18 Feb. 2023, doi:10.3390/healthcare11040614
8. Mathew, Mebin George. "Multidisciplinary approach to hypodontia treatment." *British dental journal* vol. 235,11 (2023): 877. doi:10.1038/s41415-023-6631-x
9. Egboh, Stella-Maris Chinma, and Sarah Abere. "Gastroparesis: A Multidisciplinary Approach to Management." *Cureus* vol. 14,1 e21295. 16 Jan. 2022, doi:10.7759/cureus.21295
10. Nakayama, Robert et al. "A multidisciplinary approach to soft-tissue sarcoma of the extremities." *Expert review of anticancer therapy* vol. 20,10 (2020): 893-900. doi:10.1080/14737140.2020.1814150
11. L. Cornelius et al. "Multidisciplinary Care of BRAF-Mutant Stage III Melanoma: A Physicians Perspective Review." *The Oncologist*, 26 (2021): e1644 - e1651. <https://doi.org/10.1002/onco.13852>.
12. Francesco Russano et al. "Therapeutic Treatment Options for In-Transit Metastases from Melanoma." *Cancers*, 16 (2024). <https://doi.org/10.3390/cancers16173065>.
13. A. Hong et al. "Management of melanoma brain metastases: Evidence-based clinical practice guidelines by Cancer Council Australia.." *European journal of cancer*,

142 (2020): 10-17 .

<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.10.013>.

14. B. Switzer et al. "Managing Metastatic Melanoma in 2022: A Clinical Review.." *JCO oncology practice* (2022): OP2100686 . <https://doi.org/10.1200/OP.21.00686>.
15. Nicole Ntarelli et al. "A Review of Current and Pipeline Drugs for Treatment of Melanoma." *Pharmaceuticals*, 17 (2024). <https://doi.org/10.3390/ph17020214>.