



# REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE LA REGIÓN DE MURCIA

SESIÓN EXTRAORDINARIA Y SOLEMNE DE RECEPCIÓN  
COMO ACADÉMICO CORRESPONDIENTE

DISCURSO DE INGRESO

DERMATOLOGÍA: DE LA CIENCIA AL ARTE.  
LA PIEL COMO EXPRESIÓN  
DE ENFERMEDAD Y DE BELLEZA

POR

Dr. D. Jorge Antonio Martínez Escribano



DISCURSO DE PRESENTACIÓN

POR

Excma. Sra. Dra. D<sup>a</sup>. María del Rocío Álvarez López



21 de junio de 2018

MURCIA





# DISCURSOS

LEÍDOS EN LA SESIÓN EXTRAORDINARIA Y SOLEMNE  
DE RECEPCIÓN COMO ACADÉMICO CORRESPONDIENTE,  
CELEBRADA POR LA

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA  
DE LA REGIÓN DE MURCIA

el día 21 de junio de 2018

Discurso de ingreso

del

Dr. D. Jorge Antonio Martínez Escribano

**‘Dermatología: de la ciencia al arte.  
La piel como expresión  
de enfermedad y de belleza’**

Discurso de presentación

por la

Excma. Sra Dra. D<sup>a</sup>. María del Rocío  
Álvarez López

Académica de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia

*Edita:*



*Real Academia de Medicina y Cirugía  
de la Región de Murcia*

*Realización y producción:*

Juana Alegría

*Depósito Legal:*

MU-753-2018

# Índice:

• Discurso de presentación.....	7
• Dermatología: de la ciencia al arte. La piel como expresión de enfermedad y belleza .....	19
1. Preámbulo.....	23
2. Introducción.....	27
3. Cáncer de piel tipo Melanoma .....	29
4. Piel y Medicina Interna.....	37
– Piel y Hematología.....	38
– Piel y Aparato Digestivo .....	39
– Piel y Nefrología.....	39
– Piel y Cardiología.....	40
– Piel y Neumología .....	40
– Piel y Endocrinología .....	40
– Piel y Reumatología .....	41
– Piel y Neurología.....	41
– Piel y Psiquiatría .....	42
– Piel y Oftalmología .....	42
– Piel y enfermedades de transmisión sexual (ETS).....	43
5. Piel, Estética y Envejecimiento.....	45
6. Epílogo .....	51
7. Bibliografía .....	55



# Discurso de presentación

por la

Excma. Sra. Dra. D<sup>a</sup>. María del Rocío

Álvarez López

Académica de Número de la Real Academia  
de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia



Cumplir con el encargo del Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de la Región de Murcia de presentar a un nuevo Académico Correspondiente, es siempre un honroso deber, más aún cuando se trata de glosar la figura de un colaborador tan eficaz como la del Dr. Jorge Martínez Escribano. Mandato que asumo con la infinita complacencia que supone mostrar ante sus ojos la limpia y fecunda trayectoria de tan gran profesional de la medicina y persona con tan hondos principios.

Es hecho cierto que la personalidad del Dr. Jorge Martínez Escribano, reúne ese sello de singularidad personal propio de la discreción y bonhomía que le imprime su huertana murcianía, junto al de un profesional que sabe conjugar el ojo clínico con la curiosidad propia de un verdadero investigador. Inquietud que queda plasmada en un itinerario curricular que avala la categoría científica del nuevo Académico Correspondiente de esta bicentenaria Institución.

En efecto nace en el corazón de la huerta de Zeneta un 14 junio 1965, donde su padre, agricultor y empresario, era conocido como **Antonio** “el de la Tejera”, por haber fundado una fábrica de ladrillo, mientras su madre Doña Ana, al tiempo que madre excepcional y excelente ama de casa, era maestra frustrada por culpa de la Guerra Civil y la postguerra. Sólo tiene una hermana Ana Guadalupe, 9 años mayor que él. Sin embargo, a pesar de esas raíces huertanas no se le reconoce precisamente por su acento murciano.

Pasa allí sus primeros años, fascinado al poder pasear al lado de su

padre y acompañarle a la fábrica después de que, desde muy niño, se armara de valor para solicitar no ir tempranamente a un colegio que le aburría. Para su sorpresa, a su padre le pareció bien tal petición, pues había leído que los japoneses dejaban a los niños hacer prácticamente lo que quisieran hasta los 6 años, para partir de esa edad, obligarles a seguir estrictamente las normas. Confiesa que le apasionaba jugar en casa, deambular buscando nidos de pájaros, para clasificarlos y ver evolucionar sus polluelos, cazar cigarras y grillos que luego liberaba y, hasta hipnotizar gallinas con la punta del dedo. Todo ello, amén de montar la burra Catalina con su mejor amigo de la infancia José Antonio Belmonte.

Cuando finalmente se escolariza en el Colegio Público Sagrado Corazón de Jesús de Zeneta, justo enfrente de su casa, ya sabía leer, porque su madre le había enseñado. En ese colegio realiza los 5 primeros años de EGB y a partir de los 11 años, cambia al Colegio Monteagudo de Murcia, donde cursa desde 6º EGB hasta COU, porque sus padres decidieron que debía aprender inglés en lugar de francés. En ambos colegios concluyó estudios con nota media de **Sobresaliente**.

De esta época recuerda los veranos en el campo y la playa, como recompensa a los meses de duro estudio que, aprovecha para practicar tenis y leer. Siempre fue alumno aventajado y ávido lector (con 11 años ya había leído *El Quijote* y varias novelas ejemplares). A los 13 años le enviaron a un colegio a Irlanda, decisión que sabía bien, porque su padre se lo había explicado, que suponía un esfuerzo para la familia. Por eso, aprovechó bien aquella estancia para estudiar, nada de ir a pasar el rato; un verano que, para su sorpresa fue el mejor de su vida, pues prácticamente, sólo se acordaba de la familia para llamar por teléfono y escribir una carta cada domingo. Una primera separación del entorno familiar que le sirvió para verificar su capacidad de adaptación.

Considera pues, haber tenido una infancia feliz, muy en contacto con la Naturaleza, discurriendo por los vericuetos y senderos de nuestra principal seña de identidad murciana: la huerta. Recorridos que le

permitían disfrutar del suave perfume del azahar, la frescura y musicalidad del murmullo del agua de la acequia y sobre todo de esa gente de abierta y acogedora sonrisa tan nuestra.

Cuando a los 14 años su familia se traslada a Murcia capital, tenía ya bien claro su gusto por la Biología y la investigación, especialmente en su vertiente de aplicación a la Medicina. Los programas de “El hombre y la Tierra” le habían dejado huella y, tenía como ídolo favorito al médico y biólogo que fue Félix Rodríguez de la Fuente, cuya trágica muerte afirma haber llorado, aun sin ser de alguien de su familia.

## Formación Universitaria

Sobre la base de este poso de conocimientos adquiridos de la divulgación, decide finalmente estudiar Medicina en nuestra Universidad, carrera que cursa desde 1983 a 1989. Etapa en la que se implica en diversas actividades científico-docentes, como jefe de mesa de Anatomía y alumno interno de Histología, Fisiología y Medicina Interna. Dedicación extra que no le impidió practicar diversos deportes, tenis, baloncesto, montañismo y hasta integrarse en el equipo de baloncesto.

En el último año descubre que la Dermatología, podía ser una de las especialidades más completas de la Medicina, pues contrariamente a lo que muchos pensaban (poner una cremita de corticoide y poco más), podía englobar gran parte de la Medicina Interna, la Anatomía Patológica, la Cirugía y todo cuanto uno quisiera. Ese mismo curso termina la licenciatura en Medicina y Cirugía en la Universidad de Murcia, con una nota media: **Sobresaliente**.

## Ejercicio profesional

Su vida **profesional** comienza después de aprobar el MIR en 1991, con el número 1 de los médicos procedentes de la Comunidad de Murcia, inicia su recorrido en el Hospital General de Valencia, por entonces uno de los buques insignia de la Dermatología española. Recuerda tristemente el año 1992, pues lejos de los grandes acontecimientos de aquel año, las Olimpiadas de Barcelona y la Expo de Sevilla, a princi-

pios de año recibe la triste noticia de que a su padre se le detecta un tumor cerebral incurable, causa de su muerte al final de ese mismo año. Aunque se desplazaba cada semana a Murcia, el trabajo suponía para él un bálsamo para contrarrestar su enorme sufrimiento, pero también contó con el cálido cobijo que le proporcionaron dos buenos amigos, Carmen en Valencia y Juan Carlos en Murcia, quienes tanto le han ayudado a superar momentos difíciles.

Esa desagradable experiencia personal le llevo a centrarse, a partir de entonces, en el estudio del **melanoma**, con la esperanza de poder aportar su pequeño granito de arena a la lucha contra el cáncer.

Concluida la residencia y ya con el Título de especialista en **Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología**, inicia su labor en esta especialidad en enero 1995, siendo Fundador y responsable de la Unidad de Dermatología del **Hospital Universitario 9 de octubre**, Valencia, creada en asociación con la Unidad de Cirugía Plástica, dirigida por el Dr. Jorge Amorrortu, jefe de Cirugía Plástica del mismo Hospital, donde permanece hasta abril de 1995. Precisamente el 1 de mayo de ese año, día del trabajador, firma su primer contrato en nuestra comunidad para trabajar en el **Hospital Los Arcos** en Santiago de la Ribera, donde fue también fundador y responsable del Servicio de Dermatología hasta el mes de septiembre. Aunque en ese Centro sólo permaneció 4 meses, cree que fue un periodo inolvidable y una especie de vacaciones pagadas, en la que pudo disfrutar de la casa familiar de verano, situada a escasos metros del hospital y del buen ambiente hospitalario que reinaba entre todos los estamentos.

Pasado el verano, se traslada a **Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca**, donde sigue ejerciendo actualmente adscrito al Servicio de Dermatología y, donde ha sido Fundador y presidente del **Comité de Melanoma** desde 1997-hasta actualidad.

Tras su llegada a este Hospital, no tarda en dirigirse a Inmunología, para manifestar su ánimo de intentar estudiar como el Sistema Inmunitario, podía modular la aparición y el devenir del melanoma. Y ello, a pesar de que sus primeros encuentros con esta ciencia no fueron

precisamente halagüeños, dado el negativo impacto que le produjo la vacunación contra la viruela ejecutada por su tío Joaquín, “el practicante” y la consabida marca que le dejó en la piel de su hombro izquierdo. Igualmente recuerda con estupor que le llevaran engañado al otorrino para extirparle las amígdalas, situación que le hizo sentir por primera vez una decepción sobre su padre, al que tanto admiraba. No entendía que un órgano suyo fuera tratado como un despojo y arrojado a la basura con semejante falta de sensibilidad. Para compensar tal pérdida le regalaron su primer libro: “Blancanieves y los 7 enanitos”, que devoró en unos pocos días y con el que descubrió con sumo gusto que podía leer libros “gordos y sin dibujos”.

Con similar afán lector y a pesar aquellas primeras malas experiencias relacionadas con el sistema inmunitario, desde su acercamiento a nuestro servicio devoró también textos inmunológicos y aprendió los métodos de evaluación celular y molecular del Sistema Inmunitario que, le permitieron realizar personalmente los experimentos de su tesis doctoral, defendida en 2001 con el título “Estudio del fenotipo de células mononucleares en sangre periférica de pacientes con melanoma. Análisis de los niveles séricos y polimorfismo de citoquinas” con el que obtuvo la calificación de **Sobresaliente “Cum Laude”**.

Conseguida la compatibilidad, en 2006, Funda la **Clínica Dermatológica Openderma** de Murcia que sigue dirigiendo en la actualidad. Además, entre 2006 y 2008 ejerce como responsable de la Unidad de Dermatología, en el **Hospital San Carlos**, Murcia.

## **Docencia e investigación**

Todo ese bagaje profesional, ha venido avalado por una destacada **labor docente**, como Profesor asociado primero y luego honorario de Dermatología en la Universidad de Murcia, así como formador de especialistas en su Servicio de Dermatología.

Pero desde mi punto de vista lo más destacable es que, a pesar de su intensa labor asistencial, ha sido capaz de desarrollar una amplia y concienzuda **actividad científica**, principalmente en la línea de

investigación de **Cáncer de piel y Melanoma**. A ella, ha dedicado la mayor parte de su esfuerzo de estos años, sin escatimar tiempo ni horario para analizar exhaustivamente el historial clínico y los datos de las series de pacientes incluidos en los trabajos de su ya extenso *curriculum*.

Trabajos que han sido acreditados, por su autoría en casi un centenar de publicaciones en revistas indexadas, 24 sobre melanoma y su control inmunitario, 17 sobre otros tumores de piel, 22 en procesos alérgicos, autoinmunitarios y dermatología pediátrica y 19 relativas a enfermedades de transmisión sexual y origen diverso. Además, es coautor de 2 libros y 2 capítulos de libro. Paralelamente ha contribuido a la presentación de más de un centenar de **comunicaciones y ponencias** en congresos nacionales e internacionales. Resultados que mayoritariamente son fruto de su participación activa en 6 amplios proyectos de investigación incluyendo los del Grupo de Excelencia Científica de la Región de Murcia sobre “Mecanismos de inducción de tolerancia: aplicación en inmunobiología de transplantes y enfermedades que cursan con hiporreactividad inmunitaria”, dos en genética del cáncer y de haber sido Investigador Principal en decenas de **ensayos clínicos** multicéntricos nacionales e internacionales.

## Premios y distinciones

Como consecuencia de su buen hacer, ha sido distinguido con diversos premios y reconocimientos que enumero por orden cronológico:

1. Premio a la **mejor comunicación oral** en el Symposium Internacional de Avances en Terapéutica Dermatológica, Barcelona 1993.
2. Premio Actas de la Academia Española de Dermatología y Venereología, al **mejor artículo** publicado en la Sección de Estudios Clínicos y de Laboratorio, 1995.
3. Premio al **mejor póster** en el XXVI Congreso Nacional de Dermatología y Venereología, Málaga 1997.
4. Cuatro premios de esta **Real Academia de Medicina y Ciru-**

**gía de Murcia**, ofrecidos por la Junta Provincial del Cáncer en 2002, 2003, 2005 y 2006.

5. Premio **August C. Stiefel** de la Academia Española de Dermatología y Venereología, 2006

Además, es **Académico Numerario** de la Academia Española de Dermatología y Venereología desde 1991 y de la *American Academy of Dermatology*, desde 2008.

Gracias a este acopio de conocimientos, en su discurso de hoy nos ofrecerá un magnífico epítome de la Dermatología como ciencia y arte, centrando su atención en la piel como expresión de enfermedad y belleza. En su primera parte, comentará especialmente su experiencia en el cáncer de piel tipo melanoma, poniendo el acento en los trabajos sobre el control que células y moléculas del Sistema Inmunitario, objeto de sus estudios, pueden ejercer sobre el desarrollo del melanoma y la posibilidad de que puedan servir como nuevas diana inmunoterapias oncológicas. Principalmente, algunos pares de moléculas como CTLA4-CD80/86 y PD1-PDL1, cuya interacción inhibidora puede ser eficazmente controlada mediante una inmunoterapia específica y personalizada basada en el uso como principios de activos anticuerpos monoclonales dirigidos contra CTLA4, PD1 o PDL1. Tal es el caso de fármacos ya aprobados por la FDA, conteniendo un anticuerpo anti-CTLA4 como **Ipilumimab**, comercializado como YERVOY® que ha logrado reducir significativamente el melanoma metastático o, anti-PD1 como **Nivolumab**, OPDIVO® y **Pembrolizumab**, KEYTRUDA® y también otros frente a PDL1 como **Atezolizumab**, TECENTRIQ®; **Durvalumab**, IMFINZI® y **Avelumab**, BAVENCIO®, recomendados para otros tipos de carcinomas celulares. Igualmente revisa la relación de la dermatología con enfermedades atendidas por otras especialidades médicas.

En la segunda parte de su discurso nos habla de belleza, de esa belleza natural que inspira toda piel sana, reflejo de la paz y equilibrio interior de una persona, pero también sobre la destacada función de la

dermatología en una reparación cosmética dirigida a lograr extender su vitalidad ante el paso de los años, sin menoscabo de su naturalidad. Y muy importante, nos habla de cómo esa belleza exterior queda influenciada por la existencia de una belleza interior que se trasluce de toda alma limpia y pura que, él dice admirar en la cara de quienes realmente la poseen.

## **Calidad Humana**

Observación que me da pie para intentar transmitirles mi humilde opinión sobre la humanidad y digno comportamiento del Dr. Martínez Escribano. Basta cruzar una sucinta mirada con él para percibir la belleza de su alma, un alma grande y generosa que empatiza con todo lo que rodea, ya sean amigos, compañeros o simplemente conocidos y que sabe valorar y cuidar con delicado esmero a su familia.

No en vano, es un hombre que, con independencia de las corrientes laicas del momento actual, no tiene inconveniente en proclamar que cree en Dios y en dar gracias por todo lo que posee como persona, a pesar de en qué su vida como la de la mayoría de seres humanos, ha tenido que lidiar con importantes adversidades como las que recientemente ha tenido que soportar en materia de salud.

De hecho, no duda en agradecer la oportunidad de vivir cada nuevo día y de poder entusiasmarse con su profesión y con esa sólida familia formada con su admirada y querida esposa y sus lindas hijas, pero sin olvidar a su madre y su única hermana. Berta, déjame transmitirte en este momento que, por la prudencia que caracteriza a Jorge, sólo ahora he sabido el valioso tiempo sustraído a los comienzos de vuestra relación en tantos fines de semana, dedicados a la ardua tarea de revisar datos y escribir una tesis doctoral que, debido a la fuerte presión asistencial que apremiaba a ambos, no hubiera visto la luz a tiempo. Debes saber que lamento de corazón aquella involuntaria interferencia, siempre con el ruego de que entiendas que también mi tiempo de asueto se vio ampliamente mermado. Te felicito por tu tan sabia discreción y comprensión, por tu leal apoyo a toda la carrera

de Jorge y sobre todo a día de hoy quiero reconocerte que hayas sido un soporte tan esencial para superar con éxito esa reciente y crucial etapa de vuestra vida. En este sentido mil veces gracias a ti y a esos buenos amigos, tan queridos para Jorge que son José Pascual y Pablo.

En fin, rememorando la doctrina de Plotino, autor de las Enéadas e impulsor del neoplatonismo, quién afirmara que “*todo es bello para quien tiene el alma bella*”, he de manifestar que todos cuantos hemos tenido la oportunidad de compartir vida y trabajo con el Dr. Jorge Martínez Escribano, sabemos bien que encierra un alma bella y admiramos en él una personalidad, quizás impregnada por esa doctrina, que le lleva a volver siempre la mirada hacia el lado bello y bueno de la vida y a apreciar la bondad que reside en el interior de todo ser humano.

Motivada por esa apreciación y con la venia del Sr. Presidente, quiero darle la bienvenida a esta Real Academia de Medicina y Cirugía, porque sé muy bien que, al poner su inteligencia y nobleza al servicio de esta Real Institución, puede añadir luz y entusiasmo a la misma.

He dicho



Discurso de ingreso

**‘Dermatología: de la ciencia al arte.  
La piel como expresión  
de enfermedad y de belleza’**

por el

**Dr. D. Jorge Antonio Martínez Escribano**  
Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Dermatología



*A mis hijas Carla y Paula;  
a Berta, mi mujer y madre de mis hijas.  
A mis padres y familia.  
A mis amigos de verdad.*



## 1. Preámbulo

*Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, D. Manuel Clavel-Sainz Nolla, Excelentísimos e Ilustrísimos Académicos, Queridos amigos, Señoras y Señores,*

Ya de niño, mi padre me enseñaba que “es de bien nacidos ser agradecidos” y, por eso, quiero que mis primeras palabras sean de agradecimiento a los miembros de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia por incorporarme como académico correspondiente de la misma, y a la Dra. María del Rocío Álvarez López por presentarme. No soy yo amante de alabanzas, pero asumo con placer y, al mismo tiempo, con gran responsabilidad, el poder ser embajador de la Dermatología en esta ilustre Institución. Creo que formar parte de ella, es una oportunidad para poder contribuir al bien común mediante la difusión del conocimiento científico y, al mismo tiempo, seguir con la formación continuada que todo médico debe mantener durante toda su vida. Gracias a todos, porque un día quise ser médico y es para mí un honor tener este reconocimiento por parte de ustedes. Siento bondad en el alma al decir gracias.

También recuerdo con gracia al adolescente cuando, aún conservaba el flequillo, y sonrío mirando atrás, viendo la encrucijada de caminos de motivaciones personales, ilusiones, casualidades y causalida-

des que de forma no se sabe si accidental o predestinada y totalmente grabada a hierro en los genes, como en la fragua del Vulcano, me han traído hasta aquí. Como si de una misión se tratara. La suerte estaba echada. Objetivo cumplido.

Y Gracias eran también aquellas divinidades mitológicas, hijas de Venus, que personalizan la belleza, la belleza seductora. Luego hablaremos de la belleza y sus cánones. Aunque a mí la que más me gusta es la belleza del alma, donde esté. Ahora dicen que se halla repartida en un tegumento alrededor del cerebro y que la música puede evocar las cosas bonitas que llevamos dentro. No me voy a poner a cantar, porque no reúno aún las facultades para hacerlo como se merecen, pero entonaría de buena gana la canción de “gracias a la vida que me ha dado tanto”, y me quedaría corto.

Después de estos agradecimientos, me meceré levemente en el pasado, para entender el presente, porque un hombre sin historia es una caricatura de sí mismo, que cualquiera puede rellenar a su gusto. Las circunstancias hacen que se desarrollen todas esas potencialidades, y además nos podemos permitir el lujo de cambiar de dirección sin dejar de ser nosotros mismos. Cierro los ojos y tengo vivos recuerdos de un niño pendiente de la supervivencia de un gorrion que se ha caído del alero de la escuela y que se lo lleva al maestro, el cual lo alimenta durante días hasta que el pajarillo es capaz de volar por sí mismo y acudir sobre el hombro de su padre adoptivo sólo con un silbido. Un niño que encuentra una llamativa oruga, distinta al resto de vistas hasta ese momento, peluda, verde y amarilla, y que tras guardarla en una caja con hojas de lechuga en clase, vigila día a día hasta que por fin, cuando ya casi ha desesperado, sorpresa, un lunes encuentra una increíble mariposa. Y es que mi asignatura favorita eran las Ciencias Naturales, pues me explicaba la estructura y el funcionamiento de los animales, bichos y plantas que yo observaba sin parar, ya que los primeros años de mi vida se desarrollaron en un pueblo de la huerta de Murcia, Zeneta, entre naranjos y limoneros, buscando nidos y catalogando huevos. Siempre me ha gustado investigar, desde que nació. Y,

aunque me apasionaba la Biología, descubrí en la Medicina una manera de estudiar los animales, en este caso, racionales, y de intentar usar mis facultades para ayudar a los demás a curarse y ¿por qué no?, al mismo tiempo, desarrollarme como mejor persona.

Dentro de la Medicina, la Dermatología fue para mí un descubrimiento pues, contrariamente a lo que mucha gente piensa, es bastante más que tratar “pupas” o eczemas con una pomada. La Dermatología es, en mi opinión, una de las especialidades más completas que existen en Medicina, pues engloba Medicina Interna, Cirugía y Anatomía Patológica. Sirva de ejemplo el Servicio de Dermatología del Hospital General de Valencia, donde estudié mi especialidad, que era autosuficiente e independiente para el procesado e informe de las todas biopsias de piel y extirpaciones que realizábamos. Allí tuve grandes maestros, empezando por el doctor Adolfo Aliaga, mi padre dermatológico y, caprichos del destino, fallecido por un tumor cerebral tras acabar mi residencia, igual que mi padre biológico, Antonio, aunque él nos dejó al inicio de mi etapa como médico interno residente. Quizás, todo ello me ha servido de acicate para intentar poner mi granito de arena en la lucha contra el cáncer, con una línea de investigación en melanoma que inicié recién estrenada mi vida laboral en el hospital Virgen de la Arrixaca, tras un breve pero inolvidable paso por el antiguo Hospital Los Arcos, donde firmé mi primer contrato como dermatólogo, curiosamente con fecha uno de mayo, día del Trabajo.

La Dra. Álvarez me apoyó sin vacilar desde el principio cuando, recién llegado al hospital, la busqué para decirle que quería investigar el melanoma desde el punto de vista inmunológico. Me acogió como uno más de su eficiente equipo. Todos juntos han hecho que yo me sienta en el Servicio de Inmunología como en mi segunda casa. Rocío: muchas gracias por tu tiempo y tu dedicación, y por trasmitirme con generosidad y paciencia parte de tu enorme saber. Aún me hubiera gustado aprovechar mejor los años que hemos compartido juntos en el hospital para investigar más, pero la faena diaria, lo que algunos llaman “hacer la rutina”, a veces nos engulle y acapara durante demasiado

tiempo. Recuerdo una frase de un colega cuando le enseñé uno de mis trabajos sobre inmunidad del melanoma, la línea que quería seguir. Ante su cara, mezcla de estupor y de cierta compasión, yo intentaba explicarle que por fin me estaba centrando dentro mi especialidad, a lo cual él me rebatió: “o descentrando...”. Es lo que opina mucha gente de la investigación. Ya lo decía Miguel de Unamuno, hace más de 100 años, en su carta dirigida a Ortega y Gasset, y en boca de uno de sus personajes en *“El Pórtico de la vida”*: “inventen, pues, ellos y nosotros nos aprovecharemos de sus invenciones”.

## 2. Introducción

En la obra más universal de la literatura española, Don Quijote intenta jugar a ser médico y farmacéutico cuando, tras una de las múltiples palizas que sufre, le comenta a Sancho que él conoce la fórmula del bálsamo mágico de Fierabrás, capaz de curar cualquier dolencia del cuerpo humano, y prepara una receta a base de vino, aceite, sal y romero. Dicho preparado le produce vómitos y sudores, pero tiene un efecto laxante en Sancho, lo cual es justificado por el Ingenioso Hidalgo porque su fiel escudero no es caballero andante. Parece evidente que Don Quijote no ha seguido método científico alguno y, por ese motivo, sus resultados no son reproducibles.

El acto médico es una mezcla de ciencia y de arte; la Dermatología es, probablemente, una de las ramas de la Medicina donde más necesaria es dicha combinación para conseguir pacientes satisfechos, ya que los resultados del ejercicio dermatológico suelen ser visibles, por motivos obvios. La palabra arte es la fusión de dos términos: *ars*, que en latín significa “crear algo bello”, y *techné*, “técnica” en griego. La ciencia permite descubrir nuevas técnicas y mejorar las ya existentes para poder aplicarlas, en el caso que nos ocupa, al ejercicio médico dermatológico. Pero mientras que el método científico exige protocolos que permitan verificar y repetir los resultados, el arte se caracteriza por una manera única y original de hacer las cosas.

La Dermatología tiene un fin sobre todo curativo o medicinal, pero también estético en lo que se refiere al cuidado de la piel como parte de

la belleza y la imagen que irradia toda persona. Si la estética, según el Diccionario de la Real Academia de la Lengua es “todo aquello que presenta armonía y apariencia agradable a la vista”, el dermatólogo, al tratar y curar las enfermedades de la piel ya está contribuyendo a mejorar la apariencia estética de sus pacientes. No obstante, el concepto estético a veces es relativo, pues no es raro escuchar a un dermatólogo, encandilado con una lesión cutánea, decir “mira que lesión más bonita” mientras le hace una fotografía, cuando a cualquiera fuera del ámbito dermatológico dicha visión le podría parecer poco menos que repulsiva. Pero hay que reconocer que la Dermatología es una especialidad muy visual y que el dermatólogo es una especie de coleccionista de imágenes, que intenta retener por siempre en su memoria, para rescatarlas ante futuros retos diagnósticos. El dermatólogo debe conocer de forma minuciosa la piel a nivel macroscópico pero, adicionalmente, los conocimientos del mundo microscópico y molecular son esenciales para entender la apariencia de las lesiones cutáneas. Todo ello hace que la Dermatología sea una de las especialidades más apasionantes y que, cuanto más se intenta profundizar en ella, más inabarcable parece.

Entrando ya en materia, voy a hablar primero sobre mi principal línea de investigación, que es el cáncer de piel tipo melanoma. Posteriormente defenderé la estrecha relación de la piel con el resto de órganos, de donde se deriva el íntimo vínculo de la Dermatología con la Medicina Interna. Finalmente, trataré sobre el despertar, especialmente en el siglo XXI, de la Dermatología Estética.

Permanezcan en sus butacas, respiren con fruición, que empezamos. Bienvenidos a este breve, pero apasionante viaje.

### 3. Cáncer de piel tipo Melanoma

La forma más grave de cáncer de piel es el melanoma, tumor maligno derivado de los melanocitos, que son las células encargadas de producir la melanina, pigmento que da color a nuestra piel y responsable del bronceado tras tomar el sol. Aunque el melanoma sólo representa el 4% del total de los cánceres de piel, provoca por sí solo alrededor del 80% de las muertes<sup>1</sup>. Quizás por eso, en inglés se usa el redundante término de “*malignant melanoma*” para referirse a este tumor, pese a no existir forma benigna del mismo.

Los factores predisponentes al melanoma pueden ser tanto genéticos como ambientales. De estos últimos, la exposición solar es la causa más importante, sobre todo debido a los rayos ultravioleta. En concreto, las exposiciones agudas e intermitentes al sol son el factor de riesgo que más se asocia a melanoma, especialmente si han ocasionado quemaduras de la piel con formación de ampollas y si han tenido lugar en la infancia<sup>2</sup>. Como resulta lógico, el uso de cabinas de bronceado artificial, principalmente con fines cosméticos, multiplica hasta por 6 el riesgo de melanoma si se emplean antes de los 30 años de edad<sup>3</sup>. También presentan más riesgo de melanoma las personas con exposición solar

crónica y que, por ese motivo, han desarrollado otros cánceres de piel distintos al melanoma como el carcinoma basocelular, lesiones precancerosas como las queratosis actínicas, o múltiples lunares. Y es que, como casi todo el mundo sabe ya, la piel tiene memoria, se acuer-

da del sol, tanto natural como artificial, que ha tomado a lo largo de toda su vida. Esa memoria consiste en mutaciones que se van acumulando hasta desencadenar el melanoma.

La incidencia mundial de cáncer de piel ha aumentado de forma progresiva en los últimos decenios y, de momento, se estima que seguirá creciendo en el futuro, por el incremento en las expectativas de vida y por el efecto acumulativo de factores carcinógenos, como la ya comentada radiación ultravioleta. Según algunas previsiones, el problema se puede agravar, si no se aplican medidas ambientales más drásticas, por el descenso en el espesor de la capa de ozono<sup>4</sup>. Además, este tumor se diagnostica cada vez con más frecuencia en individuos más jóvenes, con muchos años de vida personal y laboral por delante. Por todos estos motivos, hoy en día, el melanoma es considerado un problema de salud pública en numerosos países<sup>5</sup>, y conocer cómo prevenirlo y detectarlo precozmente es vital en el diseño de cualquier plan de salud. Siguiendo esta línea de trabajo, editamos por primera vez en la Región de Murcia una Guía Clínica Práctica de Melanoma<sup>6</sup>, actualizada recientemente<sup>7</sup>.

En los últimos años se ha producido una cierta estabilización en la incidencia de melanoma en muchos países, entre ellos España<sup>8</sup>, quizás debido a las campañas públicas de educación para concienciar a la población sobre los factores de riesgo a evitar (sol y rayos UVA básicamente) y para detectar de forma precoz lesiones premalignas, como el nevus displásico.

Una de las señas de identidad de la persona es el color de su piel, y la presencia de más o menos lunares o, dermatológicamente hablando, *nevus melanocíticos*. Aunque el viejo refranero español alaba la presencia de lunares y pecas, en sentencias como “mujer alunarada, mujer afortunada” o “mujer pecosa, mujer hermosa”, en términos de prevención del cáncer de piel, y en concreto del melanoma, no siempre es así. De hecho, el rasgo fenotípico más importante de nuestra piel que se asocia con melanoma es la presencia de múltiples lunares. Por dar un dato comparativo, los sujetos con más de cien nevus tienen sie-

te veces más riesgo de padecer un melanoma que aquellos con menos de quince<sup>9</sup>. Algunos de estos lunares pueden ir evolucionando y cambiando lentamente con el tiempo, de forma análoga a como lo hace la propia persona que los presenta. Cuando ese cambio ocurre de forma rápida, por días o por semanas, puede ser un signo de alarma, que nos indica que esa lesión está degenerando en un cáncer de piel. Lo benigno, igual que lo bello, suele ser simétrico, de bordes redondeados y bien definidos, sin angulaciones, y de color y aspecto homogéneos. La regla nemotécnica del **A,B,C,D** nos recuerda que cuando un lunar es o se vuelve **A**simétrico, de **B**ordes irregulares, de distintos **C**olores, o bien aumenta de **D**íámetro, especialmente si es superior a 6 mm, tiene más probabilidad de malignizarse, si es que no se trata ya de un melanoma. Para facilitar la detección precoz y describir esa lesión pigmentada, distinta al resto, se ha usado el término del “síndrome del patito feo”. Se ha estimado que, si un paciente presenta cinco o más lunares atípicos, con rasgos **A,B,C,D**, el riesgo de melanoma se multiplica por seis.

Como escribió el doctor Neville Davis, “a diferencia de otros cánceres, que están generalmente ocultos a la vista, el melanoma escribe su mensaje en la piel con su propia tinta para que lo veamos todos”, unos saben leerlo, otros no<sup>10</sup>. En realidad, esto no siempre es así, pues existen melanomas amelánicos, es decir, sin pigmento, rojizos o carnosos, que se pueden confundir fácilmente con angiomas o lesiones vasculares, y suponen un reto diagnóstico incluso para el dermatólogo más avezado<sup>11</sup>. En general, la idea general del mensaje del doctor Davis es válida para cualquier cáncer de piel: está ahí delante, esperando para ser diagnosticado lo antes posible y, por tanto, ser curado. Alguna ventaja tendría que tener la piel por ser nuestro órgano más visible y expuesto a agresiones externas, y es que en ella se pueden apreciar antes los cambios que sugieren malignidad.

Vamos a olvidarnos por un momento del sol y a centrarnos en los factores individuales, genéticos o epigenéticos, que también intervienen en el riesgo de aparición de melanoma. Cada uno de nosotros tiene

una especial predisposición o no a la quemadura solar, lo cual también condiciona la mayor o menor predisposición a desarrollar un cáncer de piel. De hecho, alrededor de un 7% de pacientes con melanoma tienen antecedentes de dos o más casos de dicho tumor en familiares de primer grado; es lo que se conoce como melanoma familiar<sup>12</sup>. En Australia, al ser el país con mayor incidencia de melanoma del mundo, en lugar de dos, debe haber al menos tres casos en la misma familia para poder hablar de melanoma familiar. La cuarta parte de los casos de melanoma familiar se pueden explicar por mutaciones en el gen CDKN2A, el más estrechamente vinculado a este tumor, pero aún queda una mayoría de pacientes donde se desconoce el posible gen responsable<sup>13</sup>.

Existe mayor riesgo de desarrollar melanoma en individuos que tienden al enrojecimiento o eritema rápido tras la exposición solar aguda y con escasa tendencia al bronceado tras la exposición solar crónica. Suele tratarse de personas de piel clara, con pelo rubio o pelirrojo, y ojos claros, rasgos que están regulados por genes implicados en la pigmentación de la piel, fundamentalmente el gen MC1R (receptor de la melanocortina 1). Este gen, no sólo regula la pigmentación de la piel, sino que también controla la proliferación celular y la muerte celular programada o apoptosis<sup>14</sup>. Por todos estos motivos, uno de los campos que ha sido objeto de investigación por mi grupo, ha sido el melanoma familiar, con la participación del doctor en Bioquímica Carlos de Torre, cuando la doctora Isabel Tovar dirigía la Unidad de Investigación del hospital Virgen de la Arrixaca, hace ya más de 10 años. Fruto de ese trabajo fue el descubrimiento y publicación de varias mutaciones no descritas hasta la fecha, tanto en el gen CDKN2A<sup>15</sup> como en el gen MC1R<sup>16</sup> y, lo más importante, el diagnóstico precoz de melanomas y lesiones precursoras de los mismos, así como el agradecimiento de muchas familias afectadas.

En 1970 se comenzó a cuantificar el grosor del melanoma mediante el llamado índice o espesor de Breslow, considerando como tal el grosor del tumor medido en milímetros<sup>17</sup>. Dicho espesor se correlaciona direc-

tamente con la probabilidad de metástasis y la supervivencia<sup>18</sup>, la cual es del 90% a los 5 años del diagnóstico si el melanoma es fino (menor a 1 mm de espesor), frente a sólo el 50% en el caso de melanomas gruesos (con más de 4 mm de grosor). No obstante, con los conocimientos actuales de la Medicina, el curso evolutivo del melanoma resulta con frecuencia imprevisible, pues hay pacientes que evolucionan mejor de lo previsto inicialmente en función de su espesor, y otros cuya enfermedad avanza de forma más agresiva a la esperada. Nuestro sistema inmunitario puede jugar un papel importante en esta, aparentemente, caprichosa evolución del tumor.

En los últimos años se ha investigado mucho para conocer mejor el mecanismo de acción de los distintos componentes del sistema inmunitario en su defensa frente a los tumores en general y, al melanoma en particular<sup>19</sup>. Un sistema inmunitario eficiente es básico para rechazar o eliminar un tumor, especialmente en fases iniciales. En algunos casos, la inmunovigilancia mantiene a raya el tumor hasta que éste es capaz de desbordarla; esto explicaría la existencia en ciertos pacientes de prolongados intervalos libres de enfermedad entre la resección del tumor y el eventual desarrollo de metástasis, las cuales a veces ocurren más de diez años después de la extirpación de la lesión primaria en la piel.

La respuesta inmunitaria contra los melanocitos malignos puede ocasionar reacciones cruzadas de autoinmunidad contra otros melanocitos benignos localizados lejos del tumor. Clínicamente estas reacciones se pueden manifestar como manchas blancas alrededor de un lunar, llamadas nevus en halo, o en forma de vitíligo. En pacientes con inmunoterapia adyuvante, estos fenómenos de hipopigmentación pueden servir para indicarnos que el tratamiento está surtiendo efecto.

Podemos decir que el melanoma es el arquetipo de tumor donde la intervención sobre el sistema inmunológico, la inmunoterapia, podría aplicarse en beneficio del paciente en la práctica clínica diaria. No obstante, los casos en que la respuesta inmunitaria desencadenada por el melanoma es capaz de erradicar el tumor son limitados, debido

a que las células malignas disponen de mecanismos de escape de la vigilancia inmunológica<sup>20</sup>.

Para la activación de los linfocitos T citotóxicos que luego van a ser capaces de atacar las células tumorales se necesita interacción en la sinapsis inmunológica. En ella, tiene lugar una primera señal suministrada por la célula presentadora que capta, procesa y presenta el antígeno tumoral, unido a moléculas HLA (antígeno leucocitario humano), a la célula T específica; es lo que se llama señal de reconocimiento o cognitiva. Por otro lado, se necesitan señales segundas coestimuladoras, que estabilizan la unión del complejo formado por el receptor de la célula T, el antígeno y la molécula HLA. Aquí participan otras moléculas como CD80, CD86, CD28 o CTLA-4<sup>21</sup>. Esta doble señal es necesaria para la activación de la célula T citotóxica y cuando está ausente o en baja proporción induce tolerancia al tumor.

Las vías celular y humoral de la respuesta inmunitaria no actúan de modo independiente, sino que están comunicadas a través de la secreción de polipéptidos solubles, llamados citoquinas, que regulan la respuesta inmunitaria. Hay citoquinas que estimulan dicha respuesta, como el interferón, y otras que la inhiben, como la IL-10. La capacidad de síntesis de cada citoquina está determinada por genes polimórficos.

En nuestro grupo de trabajo empezamos estudiando, en pacientes con melanoma, las variaciones en la expresión de moléculas coestimuladoras de la sinapsis inmunitaria, y en los niveles y capacidad de síntesis de algunas citoquinas<sup>22-25</sup>, y pudimos comprobar que todo ello podía tener valor pronóstico, y ser de utilidad para identificar a pacientes con diferente capacidad de respuesta a la inmunoterapia. Entre otros hallazgos, hemos demostrado que el aumento en sangre de la población de linfocitos T CD8+ que no expresan la molécula CD28 en su superficie, se asocia con mal pronóstico: mayor espesor tumoral, más metástasis y menos supervivencia<sup>23</sup>, al igual que ocurre con el aumento de células T que expresan la molécula CTLA-4<sup>22</sup>. Esto último es lógico, puesto que CTLA-4 inhibe la expansión de linfocitos

T<sup>26</sup> e induce un predominio de señales inhibitoras de la inmunidad<sup>27</sup>. Para evitar esta inhibición, un fármaco, el ipilimumab, anticuerpo monoclonal anti-CTLA4, ha sido aprobado con posterioridad a nuestras observaciones y usado con éxito para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico<sup>28</sup>.

La IL-10 es una citoquina que inhibe la respuesta inmunitaria y la inflamación. Nuestro grupo ha demostrado que un aumento en los niveles séricos de IL-10 desde el mismo momento del diagnóstico en pacientes con melanoma se asocia con menor supervivencia<sup>24</sup>, de modo que la cuantificación de IL-10 en suero podría usarse como marcador con valor pronóstico negativo desde el inicio de la enfermedad. Su aumento nos alertaría sobre la necesidad de insistir en las pruebas complementarias y aumentar la frecuencia de las revisiones para poder detectar y tratar de forma precoz eventuales recidivas del tumor. También hemos encontrado, teniendo en cuenta el polimorfismo en los genes reguladores de la capacidad de síntesis de IL-10, un genotipo (ACC/ATA) asociado con la evolución del tumor<sup>25</sup>.

A diferencia de la IL-10, la IL-6 es una citoquina que inhibe el crecimiento del melanoma en fases tempranas de la enfermedad<sup>29</sup>. Sin embargo, el melanoma es capaz de desarrollar resistencia a la acción de las citoquinas durante la progresión tumoral<sup>30</sup>. De hecho, cuando la enfermedad está avanzada, la IL-6 puede estimular en lugar de inhibir el crecimiento de las células de melanoma, fenómeno ya descrito en el mieloma múltiple<sup>31</sup>. Incluso las células de los melanomas más avanzados, pueden producir IL-6 para estimularse a sí mismas<sup>32</sup>. En consonancia con esto, nosotros hemos detectado que los pacientes afectados de melanoma con supervivencia más corta, inferior a 3 años, tienen un pico de secreción de IL-6 detectable en sangre al año y medio del diagnóstico<sup>24</sup>. Es decir, la determinación seriada de la IL-6 sérica podría ser de utilidad en el seguimiento de la enfermedad, pues su incremento progresivo indicaría progresión del melanoma cuando aún no hay metástasis clínicamente evidentes.

Nuestro grupo también ha sido pionero en el estudio, en pacientes

con melanoma, de las combinaciones de genes KIR (del inglés, *Killer Immunoglobulin-like Receptors*) con sus ligandos, especialmente las moléculas HLA-C, y ha demostrado la relación existente entre algunas de ellas y la susceptibilidad a desarrollar un melanoma, además de la asociación con el pronóstico una vez que ya ha aparecido el melanoma<sup>33-34</sup>.

No obstante, hasta ahora, los dos factores aceptados como más importantes que determinan el pronóstico de un melanoma son el ya comentado espesor tumoral de Breslow y el grado de afectación ganglionar. La biopsia selectiva del ganglio centinela permite analizar el o los ganglios linfáticos con mayor probabilidad de estar afectados en caso de una diseminación de las células del melanoma por vía linfática. El estudio del ganglio centinela permite una mayor exhaustividad y precisión en el estudio patológico de dicho ganglio y tiene menos efectos secundarios que la linfadenectomía radical. Para localizar el ganglio centinela, se inyecta en la piel, alrededor de la lesión que vamos a extirpar, un trazador isotópico con tecnecio<sup>99</sup>, que luego nos marcará en una gammagrafía la vía o las vías de drenaje linfático que hay desde el tumor primario a los ganglios linfáticos regionales y el primer ganglio donde drena el tumor en cada vía de drenaje. Posteriormente, durante la intervención quirúrgica, se pueden localizar dichos ganglios con una sonda, para extirparlos y analizarlos. Es muy importante, para un estudio adecuado del ganglio, realizar cortes seriados del mismo, procedimiento que aumenta mucho la sensibilidad de la técnica para detectar metástasis ganglionares. La biopsia selectiva del ganglio centinela tiene una aplicación diagnóstica, pronóstica y quizás terapéutica. Nuestro grupo de trabajo ha contribuido, entre otras cosas, a establecer la distancia recomendada para la inyección del isótopo alrededor de la lesión que ha de ser extirpada en la piel junto con el ganglio centinela<sup>35</sup>, y a relacionar el número de vías de drenaje linfático con la evolución del melanoma<sup>36</sup>.

## 4. Piel y Medicina Interna

**D**icen que la cara es el espejo del alma, pero podríamos decir que la piel es el espejo del alma ya que, a través de la piel de una persona podemos obtener muchos datos de cómo ha vivido los años previos, de su personalidad y de si puede tener en el presente o en el futuro una enfermedad. Si ha tomado el sol en exceso, la piel tendrá más dañadas las fibras elásticas y de colágeno, nos ofrecerá un color más cetrino y lucirá más manchas y arrugas de lo normal para su edad. De igual modo, algunas patologías cutáneas se asocian con la personalidad del individuo y su manera de afrontar situaciones estresantes, como ocurre con algunos casos de eczema seborreico, rosácea y alopecia areata.

Una gran ventaja de la piel es que sus lesiones y patologías se ofrecen ante nuestros ojos y, por tanto, la simple observación y análisis de las mismas, nos facilita el diagnóstico de numerosas enfermedades. En ocasiones, las alteraciones observadas en nuestra piel son fruto de procesos exclusivamente cutáneos; otras veces, son la manifestación de una patología interna. Por tanto, el estudio minucioso de la piel puede ser muy útil para detectar de forma precoz muchas patologías internas, que de otro modo permanecerían ocultas durante un tiempo que siempre es precioso, especialmente en el caso de tumores ocultos que pueden comprometer la vida del paciente. De hecho, numerosas enfermedades tienen sus primeras manifestaciones en la piel y es en ésta donde se encuentra la clave para su diagnóstico inicial.

Por tanto, podemos afirmar que la Dermatología está estrechamen-

te vinculada con la Medicina Interna y todas sus ramas. Aunque la lista de enfermedades internas que se pueden diagnosticar gracias a la piel sería interminable, expongo a continuación algunos ejemplos para distintas especialidades médicas:

### **Piel y Hematología:**

El picor o **prurito** intenso, solo o asociado a otros signos, como sudoración nocturna y pérdida de peso, nos obliga a descartar un linfoma de Hodgkin, entre otros trastornos linfoproliferativos como la llamada micosis fungoide que, ni es micosis, ya que es un linfoma cutáneo de células T, ni suele ser fungoide, pero este término se conserva por motivos históricos. En la patogenia del prurito intervienen citoquinas proinflamatorias<sup>37</sup>. Ante todo prurito nocturno, hay que hacer el diagnóstico diferencial entre un linfoma y una sarna o escabiosis, como refleja genialmente el director italiano Giovanni “Nanni” Moretti en su película *Caro Diario*, 1990, donde el protagonista de la película, que padece un prurito incoercible, con rascado continuo, es finalmente diagnosticado de linfoma de Hodgkin por un amigo que no era médico, a pesar de haber visitado a los especialistas más famosos del país, incluido el llamado “príncipe de los dermatólogos”, que le receta Atarax, un antihistamínico. El prurito intenso también puede ser un marcador de otros procesos hematológicos, como la policitemia vera o la trombocitemia.

La **cutis laxa granulomatosa** es una variante de linfoma cutáneo de células T, donde inicialmente aparecen áreas de piel engrosada en pliegues (como axilas, ingles o zona submamaria). Posteriormente, se desarrolla de forma lenta una piel laxa y con pliegues, por rotura de fibras elásticas. Se asocia en un 30% de casos con linfoma de Hodgkin<sup>38</sup>. Histopatológicamente se observa un infiltrado denso de linfocitos atípicos, con núcleos cerebriformes, y linfocitos T multinucleados gigantes, en forma de empalizada alrededor de áreas necrobióticas con destrucción del tejido elástico.

## **Piel y Aparato Digestivo:**

La presencia de múltiples **hiperplasias o adenomas de las glándulas sebáceas**, sobre todo de la cara, se asocia con pólipos y cánceres del tracto digestivo, en el llamado síndrome de Torre-Muir<sup>39</sup>. A cualquier paciente, sobre todo si tiene más de 50 años de edad y presenta múltiples lesiones sebáceas de este tipo, se le debe preguntar por antecedentes de cáncer de colon en su familia y hacerle un estudio de sangre oculta en heces y/o colonoscopia.

La **acantosis nigricans** es un engrosamiento y aumento de la pigmentación de la piel en axilas, cuello y otras zonas, dándole un aspecto aterciopelado. Cuando aparece de *novo* una acantosis nigricans, hay que descartar una neoplasia oculta. El 66% de los cánceres asociados a acantosis nigricans son de estómago<sup>40</sup>.

El **liquen plano erosivo** de mucosa oral debe inducirnos a solicitar una serología de virus de la hepatitis C, sobre todo las formas más inflamatorias y ulceradas de liquen plano<sup>41</sup>.

## **Piel y Nefrología:**

La **dermatosis perforante** adquirida se caracteriza por la eliminación a través de la epidermis de algunos componentes de la dermis, como el colágeno o las fibras elásticas. Se comprueba con una pequeña biopsia y se asocia a problemas renales, sobre todo insuficiencia renal crónica<sup>42</sup>. Podría ser una consecuencia del traumatismo repetido por el rascado crónico asociado al prurito renal; también ocurre en diabéticos.

Las **uñas mitad y mitad**<sup>43</sup> están como divididas en dos partes por una línea paralela al margen libre distal de la uña. Se asocian con relativa frecuencia a la insuficiencia renal crónica, con una prevalencia del 15-50% y, de hecho, desaparecen a las pocas semanas de recibir un trasplante renal<sup>44</sup>. También se han descrito uñas mitad y mitad, aunque con mucha menor frecuencia, en otras patologías, como la cirrosis, o incluso en personas sanas.

### **Piel y Cardiología:**

El *pliegue diagonal del lóbulo de la oreja* se ha asociado de forma significativa e independiente con un riesgo elevado de enfermedad coronaria grave<sup>45</sup>, especialmente en hombres menores de 60 años.

El *complejo de Carney*, es una enfermedad autosómica dominante donde la piel sirve como marcador diagnóstico de problemas cardíacos y endocrinos. Engloba el *síndrome NAME* (Nevus, mixomas Auriculares, neurofibromas Mixoides y Efélides o pecas) y el *síndrome LAMB* (Léntigos, mixomas Auriculares y Mucocutáneos, y nevus azules o Blue nevus). La aparición de determinadas lesiones pigmentadas y, en ocasiones, mixomas cutáneos, nos debe llevar a solicitar un estudio cardiológico completo, que puede servir para prevenir ictus, anginas, infartos o insuficiencia cardíaca<sup>46</sup>.

### **Piel y Neumología:**

La *sarcoidosis* es una enfermedad granulomatosa que afecta, sobre todo a los pulmones, con adenopatías hiliares bilaterales, los ganglios linfáticos y los ojos. La piel está afectada entre un 25% y un 35% de los casos. En ocasiones, el diagnóstico de sarcoidosis puede detectarse incluso por una reacción anómala granulomatosa en la piel tras un tatuaje<sup>47</sup>.

El *eritema indurado de Bazin* es una paniculitis que clásicamente ocurre en las piernas de mujeres con tuberculosis activa, por lo que siempre hay que descartar que haya afectación pulmonar, entre otras posibles causas<sup>48</sup>.

### **Piel y Endocrinología:**

Las calcificaciones de la piel nos obligan a descartar patología en órganos como el riñón o la glándula paratiroides. En este sentido, la *calcinosis cutis* puede conducir al diagnóstico de un hiperparatiroidismo primario normocalcémico<sup>49</sup>. En casos severos de *calcifilaxia* por fallo renal crónico y por hiperparatiroidismo, pueden aparecer placas rojas, inflamadas y dolorosas en zonas más o me-

nos amplias de la piel, que se pueden necrosar, ulcerar e infectar<sup>50</sup>.

La insuficiencia de las glándulas suprarrenales, o enfermedad de Addison, puede comprometer la vida del paciente a través de una crisis adrenal con déficit de hormonas mineralcorticoides y glucocorticoides, hipotensión hipovolémica y shock. Las manifestaciones clínicas antes de una crisis adrenal pueden ser muy sutiles y una de ellas es la **hiperpigmentación** de la piel y las uñas<sup>51</sup>.

### **Piel y Reumatología:**

Enfermedades como el ***lupus eritematoso*** o la ***psoriasis*** tienen con mucha frecuencia manifestaciones articulares y cutáneas. Los pacientes con psoriasis con afectación de las uñas suelen tener una incidencia superior de artropatía psoriásica que los casos sin lesiones ungueales de psoriasis (30% frente a un 11%) además de mayor severidad de la enfermedad<sup>52</sup>. El lupus eritematoso sistémico es un paradigma de enfermedad autoinmune, donde nuestro sistema inmunológico no distingue lo propio de lo no propio y producimos anticuerpos contra nuestras propias células de la piel y las articulaciones, en la mitad de los casos, manifestándose típicamente con eritema facial descrito clásicamente como “en alas de mariposa” (afectación de la piel de la nariz y mejillas) y fotosensibilidad. El diagnóstico precoz del lupus eritematoso mejora mucho el pronóstico, y a ello contribuye una vez más la piel. Hasta en un 25% de casos de lupus sistémico, las lesiones cutáneas son de aspecto discoide y cicatricial<sup>53</sup>.

### **Piel y Neurología:**

El síndrome de Sturge-Weber es una enfermedad caracterizada habitualmente por una marca de nacimiento roja en la cara, unilateral, conocida como ***mancha en vino de Oporto***, que es una malformación vascular capilar. Además, se asocia a problemas neurológicos, como calcificaciones cerebrales y crisis epilépticas. Cuando se observan estas manchas de nacimiento en la cabeza o

el cuero cabelludo de un niño se aconseja una resonancia magnética cerebral para confirmar el diagnóstico<sup>54</sup>. No se atribuye a las condiciones de la vida de la madre durante el embarazo, aunque popularmente la aparición de angiomas en niños se ha asociado con anteojos no satisfechos.

Las *manchas café con leche* de la piel, congénitas o desde los primeros años de vida, son un marcador de neurofibromatosis, enfermedad congénita que produce puede producir tumores habitualmente benignos tanto del sistema nervioso periférico como central<sup>55</sup>.

### **Piel y Psiquiatría:**

Las *dermatosis artefactas* son alteraciones de la piel donde el paciente sabe perfectamente la causa, pues son autoprovocadas, pero niega cualquier responsabilidad en la provocación de las mismas. Se trata de una manifestación cutánea de un trastorno psiquiátrico primario, donde el dermatólogo debe hacer un diagnóstico de exclusión ante la sospecha de dermatosis artefacta. A favor de este diagnóstico puede estar la morfología de las lesiones, con formas caprichosas y lineales, y la actitud de calma e incluso complacencia del paciente, lo que los franceses han llamado la “bella indiferencia”. Es un trastorno difícil de tratar pues, con frecuencia, cuando el paciente es enviado al psiquiatra, cambia de dermatólogo y sigue sin recibir atención psiquiátrica<sup>56</sup>.

En el *delirio de parasitación o delusio parasitorum*, un paciente va a la consulta con la convicción de que está infestado por parásitos, pero no es así. Entre otros motivos, puede ser debido a drogas y a una esquizofrenia<sup>57</sup>. De nuevo, el paciente no consulta al psiquiatra, sino al dermatólogo, que es quien tiene que hacer el diagnóstico y derivarlo correctamente.

### **Piel y Oftalmología:**

El *pseudoxantoma elástico* cursa con fragmentación y calcifica-

ción de las fibras elásticas, y se manifiesta en la piel, ojos y sistema cardiovascular. Las lesiones cutáneas pueden ser casi insignificantes y consisten en pequeñas pápulas amarillentas confluentes en placas, con patrón lineal o reticular, y que afectan típicamente los laterales del cuello, dando un aspecto en empedrado o en piel de gallina. Aunque es un trastorno genético, las lesiones en piel se suelen hacer evidentes a partir de la segunda o tercera décadas de la vida, si bien a veces el diagnóstico es más tardío cuando ya han aparecido manifestaciones oftalmológicas (desde simples estrías angioides hasta ceguera) o cardiovasculares (prolapso de la válvula mitral, aneurismas, etc)<sup>58</sup>.

La aparición de pequeñas llagas en la piel, genitales y/o boca (*aftas*), nos pueden llevar al diagnóstico de enfermedad de Behcet, que suele requerir un enfoque multidisciplinar del paciente involucrando entre otros especialistas, al oftalmólogo, pues son frecuentes las uveítis<sup>59</sup>.

### **Piel y enfermedades de transmisión sexual (ETS):**

Las enfermedades venéreas o enfermedades de transmisión sexual (ETS) han sido una parte fundamental de la Dermatología hasta el punto de formar parte del nombre oficial de la especialidad en España: “Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología”, así como de su organismo de gestión, la “Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV)”. Dentro de la Venereología, tradicionalmente ha tenido gran importancia la Sífilis, cuyo nombre también está presente en el título de la revista oficial de nuestra Academia: “*Actas Dermo-Sifiliográficas*”, a pesar de que hoy en día el diagnóstico de sífilis es, afortunadamente, casi anecdótico en nuestras consultas.

Varios pintores han plasmado con impactante fidelidad el efecto de la temida sífilis sobre nuestra cara y cuerpo, como la clásica nariz en silla de montar pintada por Rembrandt en el “*Retrato de Gerard Lairese*”, 1655 (Museo Metropolitano de Nueva York) o un

recién nacido afecto de sífilis congénita, entre las piernas de una madre que llora desconsoladamente, pintado por Edvard Munch en “*Herencia*”, 1889 (Museo Munch, Oslo), tras el fuerte impacto que le causó al artista una visita a un hospital de mujeres enfermas.

Miguel de Cervantes, en “*El casamiento engañoso*” hace alusiones a la sífilis, o quizás a la gonorrea, se supone que, en forma de bubas o inflamaciones de los ganglios linfáticos, en la frase que el alférez Campuzano dice al licenciado Peralta:

*“A las demás preguntas no tengo que decir, sino que salgo de aquel hospital de sudar catorce cargas de bubas que me echó encima o a cuestras una mujer que escogí por mía, que no debiera”.*

Entre las ETS podemos destacar, por su frecuencia o importancia, además de la sífilis y el SIDA, la gonorrea, las infecciones por clamidia, el herpes genital, los condilomas acuminados o verrugas genitales (infecciones causadas por distintos serotipos del virus del papiloma humano, algunos de los cuales tienen vacunas desde no hace muchos años), y algunos casos de molluscum contagioso.

## 5. Piel, Estética y Envejecimiento

La Dermatología, igual que todas las especialidades médicas, debe servir para tratar las patologías de su órgano referencia, en este caso la piel, pero también debe promover la prevención de la enfermedad y la salud de dicho órgano. Por este motivo, la Dermatología tiene una parte que podríamos llamar Estética o Cosmética, que ha experimentado mucho auge en los últimos años, y que sería el arte de mantener sana la piel y, cada vez más, el arte de embellecerla para mejorar nuestro aspecto. En cualquier caso, una piel más sana siempre es una piel más bella, por lo que, desde siempre, en mi especialidad se ha cumplido esta función cosmética, aunque haya sido de forma indirecta o inconsciente.

Cuando el dermatólogo realiza un procedimiento con fines estéticos también está ejerciendo un acto médico. Para ello debe saber combinar en su justa proporción la ciencia médica y el arte para obtener un resultado satisfactorio, que va a tener un componente objetivo y otro subjetivo, por parte tanto del médico como del paciente. Al aumentar la salud de nuestra piel y su apariencia estética, se aumenta la sensación de bienestar y, en muchos casos, la autoestima y confianza en uno mismo. Claros ejemplos son los tratamientos estéticos del acné o de las manchas y cicatrices, que pueden suponer un estigma importante para el paciente que sufre estos problemas.

La Dermatología dispone de un cada vez más variado arsenal terapéutico para conseguir un aspecto más saludable de la piel y más rejuvenecido o ambos. Aquí se incluyen, entre otros muchos tratamientos:

- láseres vasculares (como el Neodimio-YAG o el colorante pulsado), para tratar telangiectasias, rosácea y otras alteraciones vasculares de la piel,
- láseres tanto *Q-switched* o de nanosegundos como de picosegundos, para eliminar léntigos o manchas solares y seniles, así como tatuajes negros o de diferentes colores,
- láser CO<sub>2</sub>, que se puede usar tanto en modo quirúrgico o ablativo para tratar fibromas y otros pequeños tumores benignos de la piel, como en modo semiablativo o fraccionado, para rejuvenecimiento mediante la renovación de las células de la epidermis y la estimulación de la síntesis de colágeno por los fibroblastos dérmicos,
- microdermoabrasión con microcristales o microagujas,
- gran variedad de peelings químicos (glicólico, láctico, pirúvico, mandélico, salicílico, fenol...). Está demostrado que la renovación de las capas más externas de la piel que producen los peelings, no sólo tiene un efecto estético de aumentar la calidad de la piel, sino que tiene un efecto médico, pues sirve para prevenir el cáncer de piel<sup>60</sup>.

La piel es nuestro órgano más extenso y la primera barrera que nos protege de las agresiones externas. Por eso, en ella se hacen visibles los primeros signos del envejecimiento y las marcas que el paso de los años va dejando sobre nosotros, en forma de una piel con más descamación, manchas, arrugas finas y surcos, con progresiva pérdida de su hidratación, turgencia y elasticidad. Todo esto se debe, en parte, a la menor producción de sebo, y a la pérdida de agua, ácido hialurónico y otros componentes de la sustancia fundamental de la piel, además del deterioro de las fibras elásticas y de colágeno de la dermis. Estos cambios ocurren tanto como consecuencia de la edad (envejecimiento cronológico) como de la exposición a la luz solar (fotoenvejecimiento). Si hemos tomado mucho el sol a lo largo de nuestra vida, por motivos laborales (albañiles, agricultores, marineros...) o de recreo (bicicleta,

deportes náuticos, golf...), aparecerán signos de fotoenvejecimiento: léntigos y manchas oscuras, rojeces y arañas vasculares, puntos rubí o seniles, color más cetrino de la piel... La piel es como una caja negra que cuenta muchas cosas de nuestro pasado. Podríamos decir que la mitad del estado de nuestra piel es genético, pero la otra mitad es ambiental y depende de cómo la hemos cuidado y protegido a lo largo de nuestra vida.

Con la edad, se produce un adelgazamiento de todas las capas de la piel, desde la más superficial o epidermis, hasta la más profunda, el tejido celular subcutáneo o panículo adiposo, pasando por la dermis. La pérdida de grasa es una de las causas de la aparición de arrugas y surcos, y de la flacidez de la cara.

Con la edad, van reduciéndose los compartimentos grasos de la cara, por lo que se hunden las mejillas y se marcan más los distintos surcos faciales (nasolabial, mentoniano, surco de la ojera...); aparecen arrugas horizontales en la frente y verticales en el entrecejo; se produce un adelgazamiento de los labios y aparecen arrugas verticales perpendiculares al bermellón, sobre todo en el labio superior y en mujeres fumadoras, popularmente conocido como “código de barras”.

También con la edad, ocurre una pérdida progresiva de pelo, tanto en hombres como en mujeres. Además, el cabello se va haciendo más fino y quebradizo, más ralo y con menos volumen.

Las tres edades de la vida, niñez, madurez y vejez, han sido plasmadas por distintos artistas (Klimt, Picasso, Dalí...), pero sin duda el cuadro del pintor renacentista alemán Hans Baldung Grien “*Las tres edades y la muerte*” (1540, Museo del Prado) es uno de los más impactantes a la hora de reflejar el implacable efecto del paso de los años. El pintor, discípulo aventajado de Durero, muestra la evolución desde un niño que duerme plácidamente en el suelo hasta la muerte que se aferra al brazo de una anciana decrepita que a su vez mira hacia su juventud pensando en lo efímera que es la vida. En la cara y el cuerpo de la bella joven se aprecia una piel blanca y luminosa, con pómulos marcados y sin signos de flacidez. Por el contrario, la mujer vieja tiene

un pelo escaso y blanquecino, piel amarillenta con un tono apagado, luce ostensibles arrugas y surcos, y tiene evidentes signos de flacidez. En el cuadro se simboliza el inexorable paso del tiempo con un reloj de arena imposible de detener.

Hablando de lo bello, ¿qué es una cara bonita? Independientemente de la nacionalidad, la raza o la edad, existe una idea subjetiva común de lo que es una piel y una cara atractiva, una percepción común de la belleza<sup>61</sup>. Incluso los bebés mantienen más tiempo fija la mirada ante una cara bella que ante otra menos agraciada<sup>62</sup>. Hay rasgos que nuestro cerebro procesa subconscientemente en milisegundos y hacen que una cara nos guste más o menos: la forma facial; el equilibrio en el tamaño, forma y distribución de la frente, pómulos, nariz, ojos, labios y mentón; y la textura, color y luminosidad de la piel. Casi todos estos rasgos se pueden mejorar y remodelar mediante tratamientos inyectables a distintos niveles entre la piel y el hueso; los dos más conocidos y usados son el ácido hialurónico y la toxina botulínica<sup>63,64</sup>. Ésta última, inyectada en puntos clave, consigue relajar músculos cuya contracción repetida ocasiona arrugas y surcos en la piel, por lo que éstos van desapareciendo o, al menos, atenuándose con el paso del tiempo<sup>64</sup>. Los llamados rellenos de ácido hialurónico sirven para restaurar volúmenes donde se han reducido o para mejorar la distribución de los ya existentes<sup>63</sup>; en el primer caso hablaríamos de rejuvenecimiento y en el segundo sencillamente de embellecimiento.

La belleza es armonía y es equilibrio. En el caso de la piel, el equilibrio debe existir en todos sus componentes, desde las células hasta la arquitectura y estructura de las distintas capas de dicha piel, incluyendo la proporción adecuada de grasa y agua en el manto hidrolipídico superficial, el pH o la composición de la matriz intercelular. A nivel macroscópico, el equilibrio también debe existir en las proporciones de los elementos anatómicos que integran la cara: nariz, ojos, labios, pómulos, mentón... La percepción de la belleza va más allá de la existencia aislada o no de arrugas y surcos, por lo que actualmente se tiende más a recuperar volúmenes y proporciones perdidas, que eliminar una

arruga o rellenar un surco, es decir a buscar un rejuvenecimiento facial global, en tres dimensiones, basándose en un conocimiento íntimo de la anatomía facial.

En el rejuvenecimiento facial sin cirugía o, simplemente, embellecimiento facial, se necesita, por un lado, una piel más sana y de más calidad: hidratada, luminosa, homogénea y de textura suave. Por otro lado, es preciso recuperar u optimizar el volumen facial buscando simetría, armonía, proporción y equilibrio entre los distintos componentes de la cara, siguiendo unos cánones que ya fueron analizados y usados hace cientos de años.

Muchos artistas del Renacimiento, entre ellos Leonardo da Vinci, estudiaron a sus homólogos de la Grecia y Roma clásicas, intentando captar su facultad de plasmar la belleza en sus pinturas y esculturas. Los antiguos griegos mantenían que toda la belleza se fundamentaba en la precisión de las matemáticas. Y se sirvieron de una relación matemática que se repite como código de perfección en objetos y seres de la Naturaleza, y que ha sido copiada en creaciones del hombre en arquitectura, música y arte. Se trata del número Phi, también llamado de la proporción divina o proporción áurea: 1,6180. En Geometría, es una relación lineal en la que la parte más corta es a la más larga, como la más larga a la línea completa. En Matemáticas es el único número que tras dividir uno por él, da su recíproco: 0,6180. Se llama Phi porque fue usado de forma habitual por el escultor griego Phidias, aunque había sido usado desde el antiguo Egipto. Esta proporción está presente en el Partenón, la Venus de Milo, la catedral de Notre Dame, el hombre de Vitruvio de Leonardo da Vinci o hasta en un violín Stradivarius. También se ajustan a la proporción áurea las formas de una caracola, un girasol o las falanges de nuestros dedos. Ricketts, en 1982, describió que, en todos los dedos de nuestra mano, cada falange es áurea con respecto a la falange contigua<sup>65</sup>.

Además de con el número *Phi*, la juventud y la belleza facial también se han asociado con un triángulo con los brazos hacia arriba (triángulo de la belleza). Con la edad más avanzada, dicho triángulo

se invierte, y tiende a disponerse con los brazos hacia abajo. Esto ocurre porque con los años, hay un debilitamiento de los tejidos que dan soporte a la cara, desde la piel hasta los músculos y fascias. Incluso el hueso se va deformando y modificando con la edad.

En resumen, el remodelado facial con materiales inyectables siguiendo los cánones de belleza, adaptados a la edad y al sexo de cada paciente, permite corregir de forma sutil y natural, pequeños defectos anatómicos o, a veces, sencillamente, mejorar lo que ya está bien. Todo ello tiene una repercusión emocional para los pacientes, pues corrige la imagen que pueden dar de persona cansada o triste, más que el aspecto envejecido o no. Y mejorar eso, conseguir un aspecto más sano, más joven o más bello, en un mundo competitivo como el actual, puede mejorar la vida personal y laboral de muchos pacientes tratados con fines estéticos.

## 6. Epílogo

Quiero terminar haciendo hincapié en una idea que ya he comentado al inicio de este discurso, y es la inabarcable amplitud del campo de la Dermatología, a pesar de lo fácil que pueda parecer abordarla o incluso suplantarla, por su asequibilidad y por el solapamiento con otras ramas de la Medicina y, por supuesto, con su madre, la Medicina Interna. Para el ejercicio de la Dermatología, sólo hace falta observación de lo que tenemos delante de nuestros ojos y saber leerlo, como ocurría con el melanoma y su mensaje escrito en la piel. Se trata de integrar imágenes y patrones visuales para, “*voilà*”, dar con el diagnóstico. Luego, siguiendo el principio hipocrático de “*primum non nocere*”, debemos intentar dar una solución a problemas que, aunque puedan parecer nimios, precisamente por su visibilidad, como el acné de un adolescente, pueden dejar marcas indelebles no sólo en nuestra piel sino en su hermano ectodérmico, nuestro cerebro y, por ende, en nuestra manera de ser y nuestro comportamiento. Somos como es nuestra piel, y nuestra piel es como somos.

Si la Dermatología fuera un barrio con calles a las que poner nombre, por supuesto habría que poner una calle de la Verrugas, pero la calle de las Nuevas Tecnologías debería ser ya una avenida, pues cada vez se recurre más a sofisticados láseres y dispositivos médicos con fines diagnósticos y terapéuticos. Pero no debemos dejarnos deslumbrar por la luz de los fuegos artificiales. El uso de todas estas avanzadas tecnologías no debe ser un fin, sino un medio; para sanar la piel en-

ferma, o para mejorar su imagen y aspecto y hacer más llevadero el vértigo de la vida diaria.

Aunque Cupido a veces nos venda los ojos, el amor no siempre es ciego. En parte por este motivo surge la Dermatología Estética. El dermatólogo puede ir de lo sublime a lo aparentemente profano, sin perder su identidad, siempre que el fin sea ayudar y servir al paciente, y no servirse a sí mismo. Hacer la piel más bella, la cara más próxima a un ideal que ya fue definido por lo clásicos, y que no es preciso alterar, puede aumentar la felicidad y satisfacción tanto del que recibe el tratamiento como del que lo realiza. Ahora que vivimos en una sociedad “selfie”, de inmediatez, la parte estética de la Dermatología, a veces, puede ayudar a evadirnos de la cruel realidad y de las miserias que nos rodean y, muchas veces, elevar nuestro ánimo y satisfacer nuestras demandas o carencias internas. Esas demandas, a veces, no son más que necesidad de sentirse amados. En cualquier caso, conviene tener presente, como decía Milan Kundera en “*La insoportable levedad del ser*”, que: “Es posible que no seamos capaces de amar precisamente porque deseamos ser amados”. Si el dermatólogo puede sanar la piel, con ello, a veces, puede ayudar a sanar el alma. Y, como dije al principio de mi discurso, a mí me gusta más la belleza del alma.

De modo análogo a como las alteraciones de la piel pueden ser manifestación y consecuencia de problemas internos, tanto orgánicos como psicológicos, a su vez los problemas de la piel pueden derivar en formas de ser y causar tristeza o enojo, desde una simple mancha o un grano, hasta un melanoma.

La piel es como las personas, tiene una parte superficial y una parte profunda y, para llegar a ésta última hay que intentar no dañar la primera sino respetarla con esmero, pues es lo que necesita para mantener su homeostasis. El dermatólogo lo sabe perfectamente y, para ello, debe conjugar ciencia y arte en proporciones variables según el caso.

Para terminar, podríamos decir que, en 1963 Mario Benedetti, en “Noción de patria”, escribió una poesía, “Flor de piel”, siguiendo un

índice parecido a mi discurso de hoy, hablando primero de patologías cutáneas y luego de los efectos del paso del tiempo sobre la piel:

*“Esta piel de mis poros  
y mis alergias  
esta piel de mis pecas  
y mis pecados  
de mis lunares  
y cicatrices  
de mis erizos  
y picazones  
esta piel de mis venas  
y tus caricias  
de hora en hora  
se vuelve arrugas  
con plan  
con método  
sin retroceso  
dentro de quince  
de veinte años  
dentro de veinte  
treinta minutos  
será un hollejo  
será una pasa  
un viejo odre  
sin vino nuevo”*

Afortunadamente, hoy día, se puede ser menos fatalista, pues la Dermatología tiene muchas más armas que medio siglo atrás para ayudar a mitigar el efecto del paso de los años sobre nosotros y sobre nuestra piel, para que seamos, si se me permite una metáfora más jocosa, y al hilo de la parte final de esta poesía, más tiempo uva y menos tiempo pasa.

Muchas gracias



## 7. Bibliografía

1. **Weinstock, M.A.; Boyle, M.M.** *Statistics of interest to the dermatologists*. En: Thiers, B.; Lang, P.G. Jr. Eds-. Year Book of Dermatology and Surgery. Mosby: St. Louis 1998; pp 7-23.
2. **Zanetti, R. et al.** *Cutaneous melanoma and sunburns in childhood in a southern European population*. Eur J Cancer 1992; 28A: 1172-6.
3. **Lazovich, D. et al.** *Association between indoor tanning and melanoma in younger men and women*. JAMA Dermatol. 2016; 152(3): 268-75.
4. **Norval, M. et al.** *The human health effects of ozone depletion and interactions with climate change*. Photochem Photobiol Sci 2011; 10(2): 199-225.
5. **Marks, R.** *Epidemiology of melanoma*. Exp Dermatol 2000; 25: 459-63.
6. **Martínez-Escribano et al eds.** *Melanoma. Guía Práctica Clínica*. 1ª ed. Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Consejería de Sanidad de Murcia, 2012.
7. **Piñero et al eds.** *Melanoma. Guía Práctica Clínica*. 2ª ed. Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Consejería de Sanidad de Murcia, 2016.
8. **Tejera-Vaquerizo et al.** *Skin cancer incidence and mortality in Spain: a systematic review and meta-analysis*. Actas Dermosifiliogr 2016;1 07(4): 318-28.
9. **Bauer. J.; Garbe, C.** *Acquired melanocytic nevi as risk factor for*

- melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data.* Pigment Cell Res. 2003; 16(3): 297-306.
10. **Davis, N.** *Modern concepts of melanoma and its management.* Ann Plast Surg 1978; 1: 628-630.
  11. **Koch, S.E.; Lange, J.R.** *Amelanotic melanoma: the great masquerader.* J Am Acad Dermatol 2000; 42(5): 731-4.
  12. **Goldstein, A.M. et al.** *Features associated with germline CDKN2A mutations: a GenoMEL study of melanoma-prone families from three continents.* J Med Genet 2007; 44: 99-106.
  13. **Begg, C.B. et al.** *Lifetime risk of melanoma in CDKN2A mutation carriers in a population-based sample.* J Natl Cancer Inst. 2005; 97: 1507-15.
  14. **García-Borrón, J.C. et al.** *MC1R, the cAMP pathway, and the response to solar UV: extending the horizon beyond pigmentation.* Pigment Cell Melanoma Res. 2014; 27(5): 699-720.
  15. **De Torre y Martínez-Escribano.** *Novel CDKN2A mutation detected in Spanish melanoma pedigree.* Exp Dermatol 2010; 19: e333-e335.
  16. **Pérez-Oliva et al.** *Identification and Functional Analysis of Novel Variants of the Human Melanocortin 1 Receptor Found in Melanoma Patients.* Hum Mutat 2009; 30: 811-22.
  17. **Breslow, A.** *Thickness, cross-sectioned area and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma.* Ann Surg 1970; 172: 902-908.
  18. **Morton, D.L. et al.** *Multivariate analysis of the relationship between survival and the microstage of primary melanoma by Clark level and Breslow thickness.* Cancer 1993; 71: 3737-43.
  19. **Nestle, F.O. et al.** *New perspectives on immunobiology and immunotherapy of melanoma.* Immunol Today 1999; 20(1): 5-7.
  20. **Geertsen, R. et al.** *Immune escape mechanisms in malignant melanoma.* Int J Mol Med 1999; 3: 49-57.
  21. **Thauland, T.J. et al.** *CD28-CD80 interactions control regulatory T cell motility and immunological synapse formation.* J Immunol 2014; 193(12): 5894-5903.

22. **Martínez-Escribano, J.** *Estudio del fenotipo de células mononucleares en sangre periférica de pacientes con melanoma. Análisis de los niveles séricos y polimorfismo de citoquinas.* Tesis doctoral. Universitat de València 2001. ISBN 84-370-5570-9.
23. **Martínez-Escribano, J.A. et al.** *Changes in the number of CD80+, CD86+, and CD28+ peripheral blood lymphocytes have prognostic value in melanoma patients.* Hum Immunol 2003; 64: 796-801.
24. **Martínez-Escribano et al.** *Estudio prospectivo de los niveles de citoquinas séricas en pacientes con melanoma: valor pronóstico.* Actas Dermosifiliogr. 2005; 96: 83-91.
25. **Martínez-Escribano, J.A. et al.** *Interleukin-10, interleukin-6 and interferon-gamma gene polymorphisms in melanoma patients.* Melanoma Res 2002; 12: 465-469.
26. **Yu, X. et al.** *The role of B7 costimulation in CD4/CD8 T cell homeostasis.* J Immunol 2000; 164: 3543-3553.
27. **Chambers, C.A. et al.** *The role of CTLA-4 in the regulation and initiation of T-cell responses.* Immunol Rev 1996; 153: 27-46.
28. **Wolchok, J.D. et al.** *Nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma,* Rollin, L.; Larkin, J. N Engl, J Med 2017; 377(25): 2503-2504.
29. **Lu, C.; Vickers, M.F.; Kerbel, R.S.** *Interleukin 6: a fibroblast-derived growth inhibitor of human melanoma cells from early but not advanced stages of tumor progression.* Proc Natl Acad Sci USA, 1992; 89: 9215-9219.
30. **Kerbel, R.S.** *Expression of multi-cytokine resistance and multi-growth factor independence in advanced stage metastatic cancer. Malignant melanoma as a paradigm.* Am J Pathol 1992; 141:519-524.
31. **Levy, Y.; Tsapis, A.; Brouet, J.C.** *Interleukin-6 antisense oligonucleotids inhibit the growth of human mieloma cell lines.* J Clin Invest 1991; 88: 696-699.
32. **Lu, C.; Kerbel, R.S.** *Interleukin-6 undergoes transition from pa-*

- racrine growth inhibitor to autocrine stimulator during human melanoma progression.* J Cell Biol 1993; 120: 1281-1288.
33. **Campillo, J.A. et al.** *KIR gene variability in cutaneous malignant melanoma: influence of KIR2D/HLA-C pairings on disease susceptibility and prognosis.* Immunogenetics. 2013; 65: 333-43.
  34. **Campillo, J.A. et al.** *Natural killer receptors on CD8 T and natural killer cells from different HLA-C phenotypes in melanoma patients.* Clin Cancer Res 2006; 12: 4822-4831.
  35. **Martínez-Escribano, J.A. et al.** *Does injection distance of the tracer modify lymphatic mapping in sentinel node biopsy of melanoma?.* Dermatol Surg 2001; 27: 881-883.
  36. **Piñero, A. et al.** *Multiple lymphatic basin drainage from cutaneous melanoma as a prognostic factor.* World J Surg. 2012; 36: 579-585.
  37. **Lewis, D.J.; Huang, S.; Duvic, M.** *Inflammatory cytokines and peripheral mediators in the pathophysiology of pruritus in cutaneous T-cell lymphoma.* J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 May 18. doi: 10.1111.
  38. **De Gregorio, R.; Fenske, N.A.; Glass, L.F.** *Granulomatous slack skin: A possible precursor of Hodgkin's disease.* J Am Acad Dermatol 1995; 33(6): 1044-1077.
  39. **John, A.M.; Schwartz, R.A.** *Muir-Torre syndrome: An update and approach to diagnosis and management.* J Am Acad Dermatol 2016; 74(3): 558-566.
  40. **Muñoz, F. et al.** *Acanthosis nigricans como manifestación inicial paraneoplásica de adenocarcinoma gástrico.* Gastroenterol Hepatol 2007; 30: 15-18.
  41. **Nagao, Y.; Sata, M.** *Hepatitis C virus and lichen planus.* J Gastroenterol Hepatol. 2004 Oct; 19(10): 1101-1113.
  42. **Haseer, K.H. et al.** *Acquired reactive perforating dermatosis: a rare skin manifestation in end stage renal disease.* Nephrology (Carlton). 2014; 19(8): 515-516.
  43. **Lindsay, P.G.** *The half-and-half nail.* Arch Intern Med 1966; 119(6): 583-587.

44. **Iorizzo, M.; Daniel, C.R.; Tosti, A.** *Half and half nails: a past and present snapshot.* *Cutis* 2011; 88(3): 138-139.
45. **Shmilovich, H. et al.** *Relation of diagonal ear lobe crease to the presence, extent, and severity of coronary artery disease determined by coronary computed tomography angiography.* *Am J Cardiol* 2012; 109(9): 1283-1287.
46. **Mateus, C. et al.** *Heterogeneity of skin manifestations in patients with Carney complex.* *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59(5): 801-810.
47. **Papageorgiou, P.P.; Hongcharu, W.; Chu, A.C.** *Systemic sarcoidosis presenting with multiple tattoo granulomas and an extra-tattoo cutaneous granuloma.* *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12(1): 51-53.
48. **Gomes, R.T. et al.** *Dermatologic manifestations of infective endocarditis.* *An Bras Dermatol* 2016; 91: 92-94.
49. **Sepriano, A.R. et al.** *Normocalcemic primary hyperparathyroidism presenting as calcinosis cutis.* *J Clin Rheumatol.* 2014 Sep; 20(6): 330-331.
50. **Giroto, J.A. et al.** *Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism.* *Surgery* 2001; 130(4): 645-650.
51. **Michels, A.; Michels, N.** *Addison disease: early detection and treatment principles.* *Am Fam Physician* 2014; 89(7): 563-8.
52. **Armesto et al.** *Psoriasis ungueal: estudio en 661 pacientes con psoriasis vulgar.* *Actas Dermosifiliogr* 2011; 102: 365-72.
53. **Lahita, R.G.** *En Systemic lupus erythematosus*, 2nd ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 1987: 620.
54. **Zallmann et al.** *Screening for Sturge-Weber syndrome: A state-of-the-art review.* *Pediatr Dermatol* 2018; 35(1): 30-42.
55. **Kara, N.S.** *The Diagnostic and Clinical Significance of Café-au-lait Macules.* *Pediatr Clin* 2010; 57: 1131-53.
56. **Rodríguez, A.; García, B.** *Dermatitis artefacta: revisión.* *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104: 854-866.

57. **Koo, J.; Lee, C.S.** *Delusions of parasitosis. A dermatologist's guide to diagnosis and treatment.* Am J Clin Dermatol 2001; 2(5): 285-290.
58. **Zineb, K.** *Ophthalmologic manifestations of pseudoxanthoma elasticum.* Oman J Ophthalmol 2018; 11(1): 88-89.
59. **Bang, D.** *Clinical spectrum of Behçet's disease.* J Dermatol. 2001; 28(11): 610-613.
60. **Abdel-Daim, M. et al.** *Effect of chemical peeling on photocarcinogenesis.* J Dermatol 2010; 37(10): 864-72.
61. **Jones, D.; Hill, K.** *Criteria of facial attractiveness in five populations.* Hum Nat 1993; 4: 271-96.
62. **Langlois, J.H.; Roggman, L.A.; Casey, R.J. et al.** *Infant preferences for attractive faces: rudiments of a stereotype?.* Dev Psychol 1987; 23: 363-369.
63. **Jones, I.T. et al.** *A single center, prospective, randomized, sham-controlled, double-blinded, split-face trial using microinjections of transparent hyaluronic acid gel for cheek rejuvenation.* Dermatol Surg. 2018 Jan 29. doi: 10.1097.
64. **Dayan, S.H. et al.** *A randomized study to assess the efficacy of skin rejuvenation therapy in combination with neurotoxin and full facial filler treatments.* J Drugs Dermatol. 2018; 17(1): 48-54.
65. **Ricketts, R.** *The biologic significance of the divine proportion and Fibonacci series.* Am J Orthod 1982; 81(5): 351-70.

