

REVISIÓN

Dermatoscopia avanzada en melanoma: desde la inteligencia artificial hasta la identificación de mutaciones somáticas

María Delfina Esteves Baldó¹ , Elizabeth Ball de Picón² .

¹Residente de postgrado de Dermatología y Sifilografía Hospital Universitario de Caracas.

²Profesor asociado, Escuela de Medicina "Luis Razetti", Universidad Central de Venezuela. Hospital Universitario de Caracas, Servicio-Cátedra de Dermatología.

Resumen

La dermatoscopia avanzada ha revolucionado la detección precoz del melanoma, mejorando la precisión en el diagnóstico de esta forma agresiva de cáncer de piel. Este enfoque no solo permite la evaluación visual de las lesiones cutáneas, sino que se ha expandido con tecnologías emergentes, como la inteligencia artificial (IA) y la genómica, para abordar los desafíos en la identificación temprana del melanoma. El uso de la IA en dermatoscopia ha ganado impulso debido a su capacidad para analizar grandes cantidades de datos de imágenes y detectar patrones sutiles que pueden pasar desapercibidos para el ojo humano. Los algoritmos de aprendizaje profundo han demostrado una precisión comparable a la de dermatólogos experimentados. Esto permite una clasificación más rápida y precisa de lesiones sospechosas, ayudando en la toma de decisiones clínicas y reduciendo la necesidad de biopsias innecesarias. Por otro lado, la integración de la dermatoscopia con el análisis de mutaciones somáticas en el melanoma ha abierto nuevas vías para la medicina personalizada. Las técnicas avanzadas permiten identificar mutaciones específicas, como las de los genes BRAF o NRAS, que pueden guiar el tratamiento dirigido y mejorar los resultados del paciente. Al combinar la evaluación visual de alta precisión con el análisis genético, se obtiene un enfoque más integral y preciso en el diagnóstico del melanoma y el tratamiento en sus etapas avanzadas.

Palabras claves: melanoma, dermatoscopia, dermatoscopia avanzada, inteligencia artificial, mutaciones somáticas.

Advanced dermoscopy in melanoma: from artificial intelligence to somatic mutation identification

Summary

Advanced dermatoscopia has revolutionized early detection of melanoma, improving the accuracy of diagnosing of this aggressive form of skin cancer. This approach not only allows for visual evaluation of skin lesions but has also expanded with emerging technologies, such as artificial intelligence (AI) and genomics, to address challenges in the early identification of melanoma. The use of AI in dermatoscopia has gained popularity due to its ability to analyze substantial amounts of image data and detect subtle patterns that may go unnoticed by the human eye. Deep learning algorithms have demonstrated accuracy comparable to that of experienced dermatologists. This enables faster and more accurate classification of suspicious lesions, aiding in clinical decision-making and reducing the need for unnecessary biopsies. On the other hand, the integration of dermatoscopia with the analysis of somatic mutations in melanoma has opened new avenues for personalized medicine. Advanced techniques allow for the identification of specific mutations, such as those in the BRAF or NRAS genes, which can guide targeted treatment and improve patient outcomes. By combining high-precision visual evaluation with genetic analysis, a more comprehensive and accurate approach to melanoma diagnosis and treatment in its advanced stages might be achieved.

Keywords: melanoma, dermatoscopia, advanced dermatoscopia, artificial intelligence, somatic mutations

Información del artículo

Autor para correspondencia:

María Delfina Esteves Baldó

E-mail:

delfi840@hotmail.com

Recibido: 03-04-2025

Aceptado: 14-09-2025

doi: <https://doi.org/10.70181/DV.2024.2.62.06>

Introducción

En los últimos años las lesiones pigmentadas son motivo de consulta frecuente en gracias a las campañas de prevención de melanoma. El melanoma representa 4% de los tipos de cáncer de piel y el quinto cáncer más común en EE. UU., provocando más de 9.000 muertes al año. Es uno de los tipos de cáncer de piel menos frecuente, pero el más peligroso por su alto potencial metastásico. Su detección precoz es fundamental para reducir la morbilidad^{1,3}.

El melanoma es una neoplasia maligna originada en los melanocitos, presentes en piel, mucosas, úvea y meninges. El melanoma in situ y los melanomas menores de 1 mm tienen mejor pronóstico que los invasivos. El método ABCDE clínico se ha usado durante años para el diagnóstico de melanoma, pero no es un método eficaz especialmente en lesiones de menor tamaño⁴.

La dermatoscopia es una técnica de fácil aplicación y bajo costo que supone un avance para el diagnóstico preciso de lesiones pigmentadas. Consiste en un sistema de magnificación que, mediante una fuente de luz convencional o polarizada, permite la visualización de una imagen en mayor tamaño, optimizando el diagnóstico clínico de 10 a 30%⁵. La dermatoscopia avanzada (DA) combina la dermatoscopia con el uso de tecnología de inteligencia artificial (IA). Este enfoque revolucionario en la detección y tratamiento del melanoma ha abierto nuevas oportunidades para optimizar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos⁶.

Fundamentos de la Dermatoscopía

El dermatoscopio es un equipo que cuenta con una lente de aumento de 10x y una fuente de luz. La dermatoscopia se basa en la transiluminación de la piel y la amplificación de la imagen mediante lentes, mejorando la visualización de estructuras cutáneas profundas gracias a los fenómenos físicos de reflexión, refracción, dispersión y absorción para visualizar el color y la estructura de la epidermis, unión dermoepidérmica (UDE) y

dermis papilar^{1,3}.

Importancia de la dermatoscopia en el melanoma

Desempeña un papel fundamental en la detección y evaluación de lesiones cutáneas pigmentadas, principalmente en el diagnóstico de melanoma. Permite evaluar estructuras cutáneas profundas no visibles a simple vista, que se han denominado estructuras dermatoscópicas³.

La dermatoscopia aumenta la sensibilidad y especificidad en la detección temprana del melanoma cuando se compara con la evaluación clínica ya que permite identificar hallazgos microscópicos que pasan desapercibidos en el análisis clínico y permite decidir una conducta adecuada temprana, sin aumentar significativamente el tiempo de exploración³. Ha demostrado ser altamente efectiva en la identificación de características específicas del melanoma, como la presencia de áreas pigmentadas irregulares, vasos atípicos y patrones asimétricos. Revolucionando el campo de la dermatología, mejorando la capacidad de detección y reduciendo el número de biopsias³.

Tipos de dermatoscopios

Según la fuente de iluminación utilizada podemos distinguir 2 tipos de dermatoscopio. Los de inmersión utilizan luz halógena no polarizada y los de luz polarizada que permiten identificar estructuras situadas en la UDE o en la dermis superficial, permiten una mejor visualización de los vasos y estructuras de color rosado y rojo³.



1A. Dermoscopio de inmersión



1B. Dermoscopio de luz polarizada



Figura 1. Dermatoscopio de inmersión (1A), dermatoscopio de luz polarizada (1B), videodermatoscopio (1C), dispositivos para teléfonos móviles (1D).

Claves dermatoscópicas en el diagnóstico del melanoma

Existen varias características claves que sugieren el diagnóstico de melanoma. En el siguiente cuadro se explican cada una de ellas y su correlación histopatológica:

Tabla 1. Características dermatoscópicas y su correlación histopatológica.		
	Características dermatoscópicas	Correlación entre dermatoscopia e histopatología
Red de pigmento atípico	Red lineal de colores y grosores variables, con espacios de diferentes tamaños y aspecto desorganizado. Color entre marrón, negro y gris. Se observa en melanoma de extensión superficial. Está ausente en cara, palmas y plantas y es sustituida por una pseudored ^{1,2} .	Los orificios corresponden a las crestas suprapapilares y las líneas a la distorsión de las redes de cresta por la proliferación de melanocitos malignos en el estrato basal ^{1,2} .
Líneas anguladas	Estructuras lineales de color marrón a gris que se cruzan en ángulos agudos, formando un patrón de zig-zag. Al unirse forman estructuras poligonales romboidales ^{1,2} . 	Corresponden a una unión dermoepidérmica (UDE) aplanada y a la proliferación confluyente de melanocitos atípicos en la capa basal, diseminación pagetoide y melanina en dermis papilar ^{1,2} .
Red negativa	Son líneas serpiginosas hipopigmentadas interconectadas, creando una red y dejando islas de hiperpigmentación marrón. Se observa en melanoma que surgen de nevus. Es clásica en nevus de Spitz ^{1,2} .	No se ha establecido una correlación histopatológica. Se cree que puede representar conexiones entre redes de cresta adyacentes o elongación de redes de cresta asociada a nidos de melanocitos grandes en dermis papilar ^{1,2} .
Puntos atípicos	Estructuras redondas pigmentadas negro, marrón, ovaladas o anguladas, menores de 0,1 mm, con mínima variación en tamaño, forma y color, distribución irregular, situados en la periferia de la lesión ^{1,2} .	Corresponden a nidos de melanocitos de menor tamaño en epidermis (negros), dermis papilar (marrones), dermis reticular (azules) ^{1,2} .

Glóbulos atípicos	Estructuras pigmentadas redondas, ovaladas o anguladas, mayor de 0,1 mm, forma, tamaño y color variable. Distribución irregular en la periferia de la lesión ^{1,2} .	Corresponden a nidos de melanocitos de mayor tamaño en epidermis (negros), dermis papilar (marrones), dermis reticular (azules) ^{1,2} .
Proyecciones irregulares	Líneas pigmentadas que emergen y se irradian hacia la periferia, pueden tener o no una terminación bulbosa (proyecciones irregulares y pseudópodos), corresponden a la fase de crecimiento radial de melanoma de extensión superficial, se distribuyen de forma irregular en la periferia de la lesión ^{1,2} .	Corresponden a la fase de crecimiento radial, caracterizado por nidos de melanocitos confluentes pigmentados en la periferia de la lesión ^{1,2} .
Velo azul blanquecino	Área focal azul grisácea difusa cubierta por un velo blanco con aspecto de vidrio deslustrado en una zona sobreelevada de la lesión ^{1,2} .	Corresponde a ortoqueratosis compacta y melanocitos en dermis profunda ^{1,2} .
Granularidad o gránulos azul grisáceos <i>Del inglés peppering</i>	Es la acumulación de múltiples puntos muy pequeños menor de 0,1 mm gris azulados, situados en las porciones maculares de la lesión ^{1,2} .	Corresponde a melanina en la dermis superficial, en forma de melanófagos o de partículas extracelulares ^{1,2} .
Mancha atípica	Zona hiperpigmentada de localización excéntrica, sin estructura que abarca al menos el 10% de la lesión. Una o más se considera atípica y altamente sospechosa de melanoma ^{1,2} .	Representa la melanina localizada en todas las capas de la epidermis o una gran concentración de melanina en el estrato córneo ^{1,2} .
Estructuras de regresión	Estructuras similares a cicatrices, son zonas de color blanco porcelana, más claras que la piel normal circundante con una zona de puntos grises conocida como granularidad. Carecen de vasos sanguíneos y líneas blancas brillantes ^{1,2} .	Corresponde a melanófagos o melanina libre en la cicatriz papilar, y la despigmentación cicatricial corresponde a fibrosis dérmica ^{1,2} .
Áreas periféricas marrones sin estructura	Zonas homogéneas de color marrón claro situadas en el borde de la lesión, desprovistas de otras estructuras. Abarcan al menos el 10% de la lesión. Es altamente sugestiva de melanoma ^{1,2} .	Representan una UDE aplanada ^{1,2} .
Estructuras blancas brillantes	Líneas cortas, brillantes y blancas, orientadas de forma paralela u ortogonal entre sí. Pueden verse solo con luz polarizada, incluyen rayas, manchas, filamentos y rosetas o crisálidas ^{1,2} .	Corresponden a un estroma alterado y fibrosis dérmica ^{1,2} .
Estructuras vasculares atípicas	Son vasos en forma de coma, puntiformes, en sacacorchos, glóbulos rojo lechosos. El patrón vascular más común observado en melanoma es el polimorfo que consiste en 2 o más formas dentro de la misma lesión ^{1,2} .	Corresponde a aumento del flujo sanguíneo por neoangiogénesis ^{1,2} .

Los melanomas con grosor de Breslow menor de 2 mm presentan dos o más colores como marrón claro, azul, blanco y rosado. Son asimétricos en términos de colores y estructuras dermatoscópicas, aunque solo 30% son simétricos. Además, se observan estructuras como puntos marrones irregulares, líneas anguladas, área azul irregular sin estructura, ulceración y estructuras blancas brillantes. Mientras que los melanomas con grosor de Breslow mayor de 2 mm tienen 3 o más colores como azul, blanco y rosado, y se observan estructuras como ulceración, áreas sin estructura azuladas, líneas blancas brillantes, vasos serpenteantes, punteados y sacacorchos^{7,8}.

Algoritmos diagnósticos en melanoma
Método de dos etapas:

Este método se estableció en la Reunión Virtual de Consenso en Dermatoscopia en el año 2000, para clasificar lesiones cutáneas pigmentadas⁹.

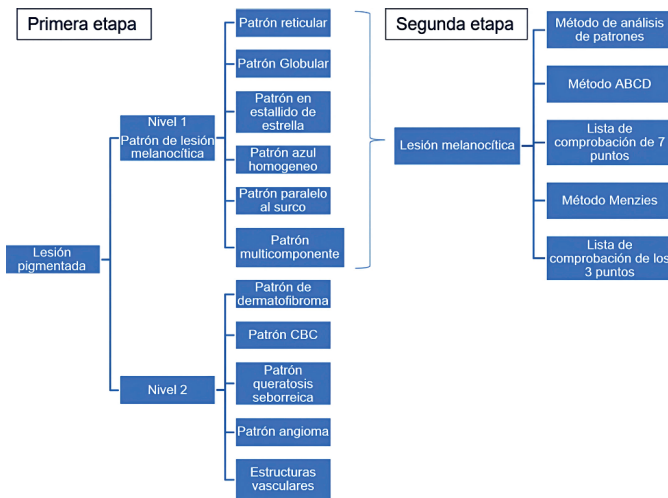


Figura 2. Método de dos etapas para el diagnóstico dermatoscópico de lesiones pigmentadas⁹.

En la segunda etapa se establece si corresponde a una lesión melanocítica benigna o maligna mediante algoritmos como: método análisis de patrones, método ABCD, lista de siete puntos, método Menzies o lista de comprobación de los 3 puntos⁹.

La lista de comprobación de los 3 puntos determina 3 parámetros: asimetría de color y estructura, retículo pigmentado atípico y estructuras blanco-azuladas. Se diseñó como un

método de cribado, la sensibilidad es mayor a la especificidad. Una puntuación de 2 o 3 puntos amerita extirpación quirúrgica⁹.

Aplicación de la IA en la Dermatoscopia avanzada

La DA es la evolución de la dermatoscopia tradicional. A diferencia de la dermatoscopia básica, que se centra en el análisis visual superficial de la piel mediante un dermatoscopio, la DA incorpora nuevas tecnologías y metodologías para mejorar la precisión diagnóstica. Entre los avances más significativos en la DA se encuentra el análisis digital y software de diagnóstico, los algoritmos de IA y la integración con la genómica. En el análisis digital y software de diagnóstico se utilizan cámaras de alta resolución y software especializados para capturar y analizar imágenes de lesiones cutáneas. Esto permite una evaluación más detallada y el seguimiento de cambios en las lesiones a lo largo del tiempo¹⁰.

La IA es una disciplina científica que se ocupa de crear programas informáticos que ejecutan operaciones comparables a las que realiza la mente humana, como el aprendizaje o el razonamiento. La IA comprende diferentes ramas como el aprendizaje automático, redes neuronales artificiales y aprendizaje profundo⁶.

Los algoritmos de IA basados en el aprendizaje profundo pueden analizar grandes volúmenes de imágenes dermatoscópicas, reconociendo patrones asociados con el melanoma y otras enfermedades de la piel. Esto mejora la precisión diagnóstica y ayuda a los dermatólogos en la toma de decisiones. La DA puede combinarse con pruebas genéticas que identifican mutaciones somáticas específicas en tumores cutáneos, facilitando la personalización del tratamiento y el pronóstico del tumor¹⁰.

¿Puede la IA evaluar lesiones melanocíticas con la misma precisión que un humano? La IA marcó un antes y un después en la dermatología con la demostración de su capacidad para la clasificación del cáncer de piel mediante redes neuronales convolucionales (RNC) de aprendizaje profundo, que al momento de ser analizados los resultados estuvieron a la par con el desempeño de dermatólogos certificados¹⁰.

La IA ha demostrado ser una herramienta prometedora en la dermatoscopia. Su aplicación en el diagnóstico del melanoma ha brindado beneficios significativos, permitiendo una detección precisa y temprana. Mediante el uso de algoritmos y redes neuronales, la IA puede analizar imágenes dermatoscópicas y encontrar patrones y características indicativas de diversas afecciones en la piel¹¹.

Está demostrado que la monitorización de lesiones melanocíticas mediante mapas corporales y dermatoscopia digital, permite la detección de melanoma en estadios precoces. Antiguamente esta técnica se basaba en el uso de mapas con fotografías clínicas en 2D con imágenes de dermatoscopia digital. Actualmente se puede realizar el seguimiento mediante nuevas técnicas en 3D con mapeo corporal total. Además, al integrar información como predisposición genética, historia médica y respuestas a tratamientos, estos sistemas pueden recomendar terapias personalizadas¹². Esto ha llevado a mejorar la precisión diagnóstica y reducir falsos negativos. La IA puede procesar grandes cantidades de datos en poco tiempo, lo que acelera el diagnóstico¹³. Con el uso creciente de teléfonos inteligentes, los pacientes pueden detectar y monitorear lesiones melanocíticas con aplicaciones de IA en centros de atención primaria, mejorar la detección de cáncer de piel y agilizar las derivaciones a dermatólogos¹¹.

Se han desarrollado modelos de IA alimentados con datos de registros médicos electrónicos y datos de secuenciación genética para predecir la susceptibilidad de un individuo a desarrollar melanoma. La IA tiene el potencial de complementar las capacidades de diagnóstico y tratamiento de los dermatólogos en lo que se conoce como inteligencia aumentada. La integración de la inteligencia aumentada en el tratamiento de pacientes dermatológicos resultó en una reducción de 19,2% de extirpaciones innecesarias de lesiones benignas, aunque actualmente se ha demostrado que las RNC son inferiores en comparación con el uso de fotografías dermatoscópicas secuenciales para predecir el melanoma¹⁰. Sin embargo, estos modelos pueden ayudar a tomar mejores decisiones clínicas sobre imágenes

ingresadas¹¹.

La FDA ha aprobado dispositivos médicos y softwares basados en IA como el DermaSensor®, DermaCompare® y DermEngine®. La Comunidad Europea aprobó FotoFinder Molealyzer Pro®, VECTRA 360® y MoleMax®. Estas tecnologías han demostrado un rendimiento diagnóstico similar al de un dermatólogo, sin superarlo¹⁴.

En la detección del melanoma, se utilizan diversos algoritmos como las RNC, máquinas de vectores de soporte (SVM) y algoritmos de aprendizaje profundo. Estos son capaces de analizar imágenes dermatoscópicas y extraer características relevantes que ayudan a distinguir entre lesiones benignas y malignas. El entrenamiento se basa en grandes conjuntos de datos que contienen imágenes dermatoscópicas de lesiones conocidas, lo que les permite aprender y mejorar su precisión en la detección⁶.

Las RNC son un tipo de red neuronal artificial con aprendizaje supervisado que procesa imágenes mediante la descomposición por patrones en sus capas, imitando la corteza visual para identificar distintas características y patrones en sus entradas, que permiten la identificación de objetos⁶.

La profundidad de la red se refiere al número de capas neuronales, las cuales se pueden subdividir en neuronas artificiales o nodos; estos tienen funciones matemáticas que calculan una salida en función de sus respectivas entradas. Las RNC extraen diferentes características de imágenes, como formas, contornos y patrones con un alto rendimiento en la descomposición de imágenes, lo que explica su utilidad en dermatología⁶.

Mientras que el aprendizaje automático utiliza procesos automatizados a través de la experiencia y uso de datos, el aprendizaje profundo elabora un tipo de arquitectura en redes neuronales artificiales (RNA), que se comparan con el sistema nervioso central, ya que consta de capas neuronales de entrada, ocultas y de salida. Todas estas capas contienen nodos que se asemejan a neuronas virtuales. Las primeras

capas pueden detectar líneas, curvas y se van especializando hasta llegar a capas más profundas que reconocen formas complejas como rostros o siluetas^{6,11}.

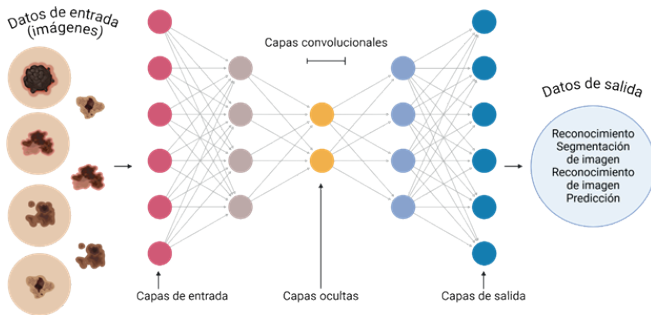


Figura 3: Estructura de una RNC. Creado por la autora en Biorender.com

La revolución de la IA aplicada a la dermatología se debe a la naturaleza visual de esta especialidad. Las lesiones cutáneas pueden caracterizarse por criterios de imagen específicos, por lo que la IA puede categorizarlos en patrones. Los primeros en utilizar una base de datos de imágenes clínicas fueron Esteva y colaboradores para el entrenamiento de una red neuronal convolucional¹⁵.

La dermatología es una especialidad basada en imágenes, siendo excelente para la aplicación de la IA. La IA ofrece varias ventajas en el diagnóstico del melanoma, una de ellas es su capacidad para analizar grandes cantidades de datos en poco tiempo, esto permite una detección temprana y precisa de lesiones sospechosas de melanoma, lo que aumenta las posibilidades de un tratamiento temprano y exitoso⁶.

Además, la IA puede identificar patrones y características que los médicos podrían pasar por alto, mejorando la precisión del diagnóstico. Otro beneficio es la capacidad de realizar un seguimiento de las lesiones a lo largo del tiempo y evaluar su progresión. Los nuevos avances muestran resultados prometedores en la evaluación de escáneres tridimensionales de cuerpo entero, además de la creación de redes neuronales que funcionan cada vez mejor, gracias a la colaboración entre seres humanos y sistemas de asistencia inteligentes⁶.

En zonas rurales, donde la atención primaria

es deficiente, la tecnología de aplicaciones móviles automatizadas permitiría examinar un gran número de pacientes y referir aquellos con lesiones sospechosas directamente a un especialista¹¹.

Limitaciones y desafíos de la IA en la dermatoscopia

A pesar de las ventajas de la IA en la dermatoscopia, existen limitaciones y desafíos a considerar. Una limitación importante es la necesidad de grandes conjuntos de datos dermatoscópicos etiquetados para entrenar los algoritmos. Obtener y etiquetar manualmente estos conjuntos de datos puede ser un proceso costoso, laborioso, se pueden cometer errores y generar falsos positivos o falsos negativos⁶.

La interpretación de los resultados de la IA requiere de supervisión y evaluación de médicos especializados para evitar posibles errores. La implementación de la IA en entornos clínicos requiere una infraestructura y recursos adecuados, representando desafíos logísticos y financieros. A pesar de estos desafíos, es una herramienta prometedora en la dermatoscopia y se esperan futuros avances en su aplicación¹¹.

Identificación de mutaciones somáticas en el melanoma

La patogénesis del melanoma se relaciona con ciertos factores de riesgo como la exposición crónica e intermitente a la radiación ultravioleta (RUV), historia personal o familiar, factores genéticos como mutaciones en la línea germinal y mutaciones somáticas, que alteran el ciclo celular, inducen un crecimiento no regulado y contribuyen a la evasión de la respuesta inmunitaria¹⁶.

Las mutaciones somáticas que resultan de la vía MAPK (cinasas de proteínas activadas por mitógenos) ocurren en los oncogenes BRAF y NRAS, subtipo NF1 y el subtipo Wild-type. La identificación de mutaciones somáticas es un paso crucial en el diagnóstico y tratamiento, ya que se trata de alteraciones genéticas específicas que ocurren en las células tumorales y están asociadas con progresión y resistencia al tratamiento^{16,17}.

Al identificar estas mutaciones, se pueden

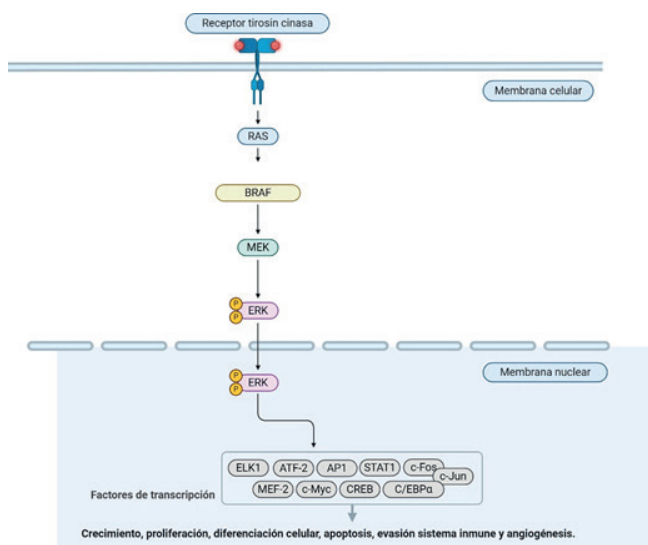
seleccionar terapias específicas que actúan sobre las vías de señalización alteradas en las células tumorales. Esto permite un enfoque personalizado y efectivo en el tratamiento del melanoma, que puede aumentar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes¹⁶.

Una de las alteraciones moleculares presentes en un mayor número de melanomas implica a la vía de señalización intracelular MAPK¹⁸.

Vía de señalización intracelular MAPK (quinasas de proteínas activadas por mitógenos)

La vía MAPK es una cascada de señales de transducción que incluye cuatro quinasas RAS, RAF, MEK y ERK (quinasas extracelulares relacionadas). Esta cascada inicia con la activación de receptores de membrana tirosin-quinasa TRK, por diferentes factores de crecimiento que activan RAS. Este a su vez activa RAF y dispara la fosforilación secuencial y activación de las MEK quinasas y ERK quinasas. Las ERK 1 y 2 se translocan al núcleo y activan factores de transcripción de varios genes¹⁹.

La activación de MAPK conlleva al aumento de proliferación, supervivencia e invasión celular. Las mutaciones que resultan en la activación de esta vía se encuentran presentes en el 90% de los melanomas, y por lo general ocurren en los oncogenes BRAF y NRAS, los cuales permanecen activados estimulando la proliferación y senescencia celular¹⁹.



RAF es un protooncogén que codifica una proteína perteneciente a la familia de proteínas quinasas serina treonina que interviene en la regulación del crecimiento, proliferación y diferenciación celular. La forma Wild-type es crítica para regular la mitosis celular a través de p16 y promueve la angiogénesis. Tiene 3 isoformas ARAF, BRAF y CRAF¹⁹.

- **El gen BRAF** situado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q34), es el más potente activador de MEK. En más del 90% de los casos la mutación BRAF se produce en el exón 11 y 15 donde el cambio de timina por adenina produce una sustitución de valina por ácido glutámico en el codón 600 de la proteína BRAF (mutación V600E), conduciendo a un aumento de la proliferación y supervivencia celular por sobreactivación de BRAF y por ende de la vía MAPK, estimulado a su vez por la RUV^{19,20,21}.
- Esta mutación se ha identificado en 66% de los melanomas¹⁶. Clínicamente son más pigmentados²², se localizan en piel expuesta al sol de forma intermitente¹⁸, como tronco y extremidades, con una edad de aparición temprana, en pacientes con nevos. Se presentan en piel con poca elastosis solar y se asocian con mayor frecuencia a la variante de melanoma de extensión superficial, con altos niveles de inestabilidad genómica, mostrando grosores de Breslow mayores¹⁶. Otras mutaciones somáticas de BRAF menos frecuentes son la BRAF V600K, BRAF V600R y BRAF K601. Esta mutación también se ha encontrado en nevos melanocíticos medianos y pequeños, nevos displásicos y nevos de Clark^{16,21,23}.

RAS es un protooncogén que codifica proteínas de unión a GTP de la vía MAPK, participa en la vía de transducción de señales de crecimiento y diferenciación celular, regulando la proliferación, migración, supervivencia celular y capacidad de invasión. Las isoformas del oncogén RAS comprenden NRAS, KRAS y HRAS²¹.

- El oncogén **NRAS** es una GTPasa capaz de activar la vía MAPK y la vía fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K) estimulando el crecimiento y proliferación celular. Las mutaciones NRAS están presentes en 10 a 20% de los melanomas, clínicamente se localizan en sitios de exposición solar crónica y son menos frecuentes en melanomas acrales y mucosos. Se relacionan con menor supervivencia en melanomas localizados y avanzados. Esta mutación puede estar presente en nevus melanocíticos congénitos grandes y gigantes¹⁶.
- El oncogén **KRAS** puede estar presente en 70% de melanomas esporádicos y 82% de nevus¹⁶.
- El oncogén **HRAS** está relacionado con nevus de Spitz¹⁶.

Gen NF1 (neurofibromina 1) se localiza en el cromosoma 17q11.2, es un gen supresor tumoral que codifica una proteína activadora de GTPasas de la vía MAPK disminuye la actividad de RAS. Se han identificado mutaciones somáticas en 14% de muestras de melanoma cutáneo primario y metastásico. Las mutaciones en NF1 producen una activación de la vía de señalización MAPK. Esta mutación es infrecuente en melanomas acrales y mucosos²¹.

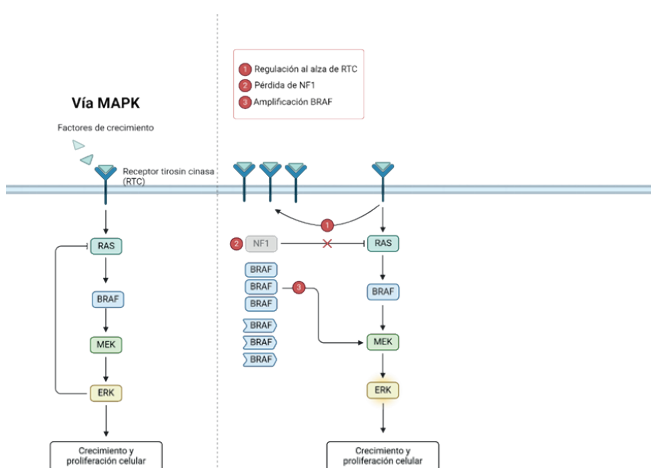


Figura 5. Vía MAPK con pérdida de función de NF1 como supresor tumoral. Creado por la autora con Biorender.com

Vía PI3K (fosfatidil-inositol 3 cinasa)/Akt es activada por el receptor de tirosina cinasa y RAS,

que fosforila y activa a su efector AKT. Este grupo de genes (AKT 1, 2 y 3) codifican proteínas cinasas B, y promueven la proliferación y supervivencia celular, así como la capacidad de generar metástasis. Esta vía es suprimida por PTEN^{16,19}.

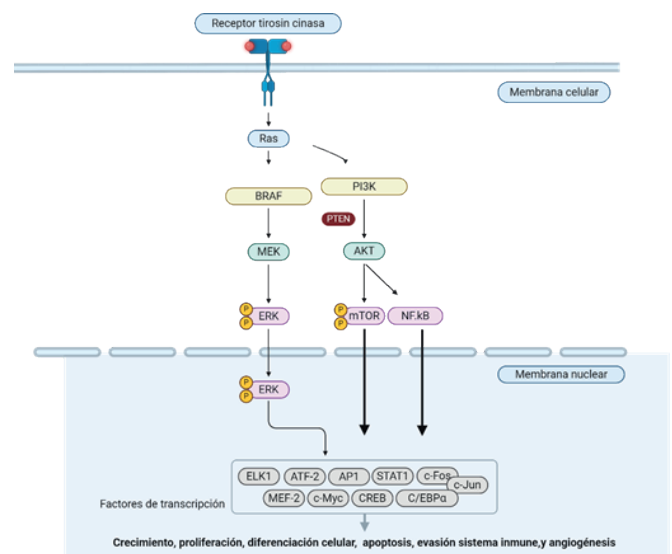


Figura 6. Vía PI3K/AKT/mTOR. Creado por la autora con Biorender.com

PTEN/MMAC1 (homólogo de fosfatasa y tensina) es un gen supresor tumoral, localizado en el brazo largo del cromosoma 10q23.3, que interviene en la regulación del ciclo celular, restringe la proliferación y promueve la apoptosis. PTEN codifica fosfatasa que desfosforilan PIP3 a PIP2, disminuyendo la actividad de la vía PI3K. Se encuentra frecuentemente mutado en cáncer como gliomas, mama, próstata, riñón y en 60% de los melanomas, cuando esto ocurre, se produce una activación de la vía PI3K que conlleva a una proliferación celular descontrolada. Existen mutaciones germinales y somáticas¹⁶.

Gen MITF (factor de transcripción asociado con microftalmia) codificado en el cromosoma 3, participa en el desarrollo y supervivencia de los melanocitos, como un factor de transcripción para la regulación de proteínas melanogénicas, niveles bajos están relacionados con mal pronóstico en melanoma. Del 10 al 20% de los melanomas presentan amplificación de MITF con una mayor incidencia en lesiones metastásicas. Recientemente se han descrito mutaciones MITF en diferentes estadios del melanoma, que confieren mal pronóstico y quimio resistencia¹⁶.

Técnicas utilizadas para la identificación de mutaciones somáticas

Existen diversas técnicas para la identificación de mutaciones somáticas en el melanoma. Estas técnicas incluyen secuenciación de próxima generación (NGS), secuenciación Sanger, PCR en tiempo real, análisis de microarreglo y otras técnicas moleculares. La secuenciación de próxima generación es una de las técnicas más utilizadas, ya que permite analizar múltiples regiones genómicas a la vez y detectar tanto mutaciones puntuales como alteraciones estructurales²⁰.

Estas técnicas se basan en el análisis del ADN de las células tumorales para identificar las mutaciones específicas presentes en el melanoma. El uso de estas técnicas ha revolucionado la capacidad para identificar de manera precisa y eficiente las mutaciones somáticas en el melanoma, lo que tiene un impacto significativo en la selección de tratamientos personalizados²⁰.

Relación entre mutaciones somáticas y pronóstico del melanoma

La relación entre las mutaciones somáticas y el pronóstico del melanoma es objeto de amplia investigación. Se ha demostrado que mutaciones BRAF presente en más de la mitad de los melanomas, se consideran un biomarcador pronóstico negativo relacionado con peor respuesta a terapias, y mayores tasas de recaídas²⁴. También se ha descrito que los melanomas con mutaciones NRAS y BRAF tienen menos probabilidades de ser diagnosticados cuando son de bajo riesgo de malignidad y quirúrgicamente resecables, y muestran mayor tendencia a desarrollar metástasis en ganglios linfáticos regionales y a distancia^{25,27}. Mutaciones NF1 podrían estar asociadas a una mejor respuesta a inmunoterapia¹⁷. Comprender la relación entre las mutaciones somáticas y el pronóstico del melanoma es fundamental para desarrollar estrategias de tratamiento más efectivas y mejorar los resultados terapéuticos^{24,28}.

Dermatoscopia avanzada e identificación de mutaciones somáticas

La DA y la identificación de mutaciones somáticas en el diagnóstico y tratamiento del melanoma presenta diversas ventajas. Al combinar ambas técnicas, se puede obtener una evaluación más completa y precisa de las lesiones cutáneas sospechosas^{21,23}.

Pozzobon y colaboradores en 2014, fueron unos de los primeros en investigar y describir la correlación entre las características dermatoscópicas y mutaciones MAPK. Se identificó en melanomas con mutación BRAF la presencia de granularidad en 68%, ulceración en lesiones no faciales ni acrales y un grosor de Breslow mayor en comparación con los Wild-type. En melanomas con mutación NRAS presencia de granularidad en 75%^{19,21}.

Bombonato y colaboradores en 2016 describieron la presencia histopatológica de ulceración y mayor grosor de Breslow en melanomas con mutaciones BRAF. Encontraron criterios dermatoscópicos positivos para mutación BRAF como ulceración y proyecciones atípicas; signo de crecimiento y proliferación tumoral¹⁹.

Armengot-Carbó y colaboradores en 2017 describieron una fuerte asociación con mutación BRAF en lesiones con características dermatoscópicas como velo azul blanquecino, proyecciones irregulares y estructuras exofíticas papilares que se definen como proyecciones papilares, separadas por fisuras o criptas²³.

Gouillon y colaboradores en 2020 en un estudio de 111 melanomas, relacionaron la presencia de pseudópodos y proyecciones irregulares en tumores con mutación BRAF. También se observó la presencia de gránulos azul grisáceos en melanomas BRAF y NRAS en comparación con los Wild-type, signo relacionado con regresión histológica. Los melanomas con mutaciones MAPK tuvieron una mayor presencia de áreas blancas cicatriciales y signos de regresión histológica^{20,29}.

Tabla 2: Resumen de los estudios que correlacionan las mutaciones somáticas de melanomas y sus características dermatoscópicas.

Autor	Año	Mutación	Característica dermatoscópica
Pozzobon y colaboradores	2014	BRAF	Granularidad en 68% de melanomas y ulceración.
Bombonato y colaboradores	2016	NRAS BRAF	Granularidad en 75%. Ulceración y proyecciones atípicas.
Armengot-Carbó y colaboradores	2017	BRAF	Velo azul blanquecino, proyecciones irregulares y estructuras exofíticas papilares.
Gouillon y colaboradores	2020	BRAF NRAS MAPK	Pseudópodos, proyecciones irregulares, gránulos azul grisáceos. Gránulos azul grisáceos. Áreas blancas cicatriciales y signos de regresión histológica.

Impacto de la IA en la práctica: ¿Qué nos depara el futuro?

La dermatoscopia se encuentra en constante evolución y es promisoría para el diagnóstico oportuno, tratamiento adecuado y personalizado del melanoma. Las investigaciones futuras deben centrarse en mejorar la precisión y la eficiencia de la técnica, en el desarrollo de nuevos algoritmos de IA que permitan una detección más temprana y precisa, así como integración de la DA con otras técnicas³⁰.

Las RNC aprobadas en el mercado consisten en una entrada 2D y una salida que identifica si la lesión es sospechosa o no. En contraste, los médicos tienen la ventaja de poseer información de los antecedentes personales y familiares del paciente y la dermatoscopia de la lesión³¹.

La IA se podría incorporar como un apoyo en la toma de decisiones por médicos especialistas y sobre todo por los no especialistas. Las aplicaciones basadas en RNC pueden ayudar a médicos generales y médicos no dermatólogos a clasificar las lesiones cutáneas de forma eficaz y garantizar que los pacientes sean atendidos de forma adecuada^{32,33}. Estas herramientas también benefician a los dermatólogos ya que pueden detectar imágenes de lesiones incipientes y detectar cambios sutiles mediante la fotografía corporal total³⁴.

La adopción de esta tecnología podría mejorar la atención médica y permitir a nuestros pacientes más necesitados acceder a los servicios de dermatología de forma más eficiente. Es poco

probable que supongan una amenaza para nuestra profesión. Más bien representan una oportunidad para el aprendizaje personal, la mejora de los servicios y el liderazgo que podría ser transformador para el sistema sanitario³⁵.

Conclusiones

La dermatoscopia es imprescindible para el dermatólogo permitiendo la evaluación y diagnóstico de cáncer de piel melanoma y no melanoma proporcionando una conducta adecuada temprana.

La IA en dermatología es una herramienta que permite la identificación de estructuras mediante el reconocimiento de patrones de imágenes, permitiendo la identificación de diversas patologías y acelerando el diagnóstico y seguimiento de lesiones. Aumentan la precisión diagnóstica, pero debe ser complementada con el operador.

Estudios recientes han permitido identificar características dermatoscópicas que se relacionan con mutaciones específicas. La más estudiada ha sido la mutación BRAF que parece ser más frecuente en melanomas gruesos, ulcerados y con proyecciones irregulares. Se requieren más estudios para relacionar características dermatoscópicas con mutaciones que conduciría a un reconocimiento temprano y oportuno.

Aunque la dermatoscopia no puede sustituir métodos moleculares y estudios histopatológicos, es una herramienta diagnóstica útil para predecir características dermatoscópicas del melanoma que funcionan como predictores pronósticos.

La DA, impulsada por la IA y el análisis de mutaciones somáticas, representa una frontera prometedora en la lucha contra el melanoma, mejorando tanto la precisión diagnóstica como las opciones terapéuticas. Los médicos de todos los niveles de formación y experiencia pueden beneficiarse de la ayuda de una RNC para la clasificación de imágenes.

Referencias

- Marghoob NG, Liopyris K, Jaimes N. Dermoscopy: A Review of the Structures That Facilitate Melanoma Detection. *J Am Osteopath Assoc.* 2019;119(6):380-390. doi:10.7556/jaoa.2019.067

2. Palacios-Martínez D, Díaz-Alonso RA. Dermoscopy for beginners (ii): Dermoscopic structures and diagnostic methods. *Semergen.* 2017;43(4):312-317. doi:10.1016/j.semerg.2015.11.010
3. Palacios-Martínez D, Díaz-Alonso RA. Dermoscopy for beginners (i): General information. *Semergen.* 2017;43(3):216-221. doi:10.1016/j.semerg.2015.11.009
4. Ciudad-Blanco C, Avilés-Izquierdo JA, Lázaro-Ochaíta P, Suárez-Fernández R. Dermoscopic findings for the early detection of melanoma: an analysis of 200 cases. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(7):683-693. doi:10.1016/j.ad.2014.01.008
5. Gallegos-Hernández JF, Ortiz-Maldonado AL, Minauro-Muñoz GG, Arias-Ceballos H, Hernández-Sanjuan M. Dermoscopia en melanoma cutáneo [Dermoscopy in cutaneous melanoma]. *Cir Cir.* 2015;83(2):107-111. doi:10.1016/j.circir.2015.04.004
6. Hartmann T, Passauer J, Hartmann J, et al. Basic principles of artificial intelligence in dermatology explained using melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2024;22(3):339-347. doi:10.1111/ddg.15322
7. Sgouros D, Lallas A, Kittler H, et al. Dermoscopic features of thin (≤ 2 mm Breslow thickness) vs. thick (> 2 mm Breslow thickness) nodular melanoma and predictors of nodular melanoma versus nodular non-melanoma tumours: a multicentric collaborative study by the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(11):2541-2547. doi:10.1111/jdv.16815
8. Martínez-Piva MM, Vacas AS, Rodríguez Kowalczyk MV, et al. Dermoscopy as a Tool for Estimating Breslow Thickness in Melanoma. La dermatoscopia como herramienta para inferir el Breslow del melanoma. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2021;112(5):434-440. doi:10.1016/j.ad.2020.11.015
9. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(5):679-693. doi:10.1067/mjd.2003.281
10. Alwakid G, Gouda W, Humayun M, Jhanjhi NZ. Diagnosing Melanomas in Dermoscopy Images Using Deep Learning. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(10):1815. doi:10.3390/diagnostics13101815
11. Wei ML, Tada M, So A, Torres R. Artificial intelligence and skin cancer. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1331895. doi:10.3389/fmed.2024.1331895
12. Reddy S, Shaheed A, Patel R. Artificial Intelligence in Dermoscopy: Enhancing Diagnosis to Distinguish Benign and Malignant Skin Lesions. *Cureus.* 2024;16(2):e54656. doi:10.7759/cureus.54656
13. Gimeno Castillo J, Podlipnik S. FR-Mapeo corporal total en 3D: el futuro está llegando. *Actas Dermosifiliogr.* 2023;114(5):431-432. doi:10.1016/j.ad.2022.01.056
14. Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1836-1842. doi:10.1093/annonc/mdy166
15. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature.* 2017;542(7639):115-118. doi:10.1038/nature21056
16. Restrepo C, Velazquez M. Mechanisms of pathogenesis of malignant melanoma. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2012;20(2):161-172.
17. Puckett Y, Wilson AM, Farci F, Thevenin C. Melanoma Pathology. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 2, 2024.
18. Botella-Estrada R, Sanmartín Jiménez O. Diferentes alteraciones genéticas causan diferentes melanomas y nuevas posibilidades terapéuticas [New therapies targeting the genetic mutations responsible for different types of melanoma]. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101(5):394-400.
19. Pozzobon FC, Puig-Butillé JA, González-Alvarez T, et al. Dermoscopic criteria associated with BRAF and NRAS mutation status in primary cutaneous melanoma. *Br J Dermatol.* 2014;171(4):754-759. doi:10.1111/bjd.13069
20. Gouillon L, Perier-Muzet M, Amini-Adle M, et al. Dermoscopic features in BRAF and NRAS primary cutaneous melanoma: association with peppering and blue-white veil. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(2):e57-e59. doi:10.1111/jdv.15906
21. Tan JM, Tom LN, Soyer HP, Stark MS. Defining the Molecular Genetics of Dermoscopic Naevus Patterns. *Dermatology.* 2019;235(1):19-34. doi:10.1159/000493892
22. Viros A, Fridlyand J, Bauer J, et al. Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features. *PLoS Med.* 2008;5(6):e120. doi:10.1371/journal.pmed.0050120
23. Armengot-Carbó M, Nagore E, García-Casado Z, Botella-Estrada R. The association between dermoscopic features and BRAF mutational status in cutaneous melanoma: Significance of the blue-white veil. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(5):920-926.e4. doi:10.1016/j.jaad.2017.12.064
24. Gao Y, Zheng H. Role of mitochondria and potential of mitochondria-targeted therapy in BRAF mutant cancer: A review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2024;203:104484. doi:10.1016/j.critrevonc.2024.104484

25. Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A, et al. Association Between NRAS and BRAF Mutational Status and Melanoma-Specific Survival Among Patients With Higher-Risk Primary Melanoma. *JAMA Oncol.* 2015;1(3):359-368. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0493
26. Bai X, Kong Y, Chi Z, et al. MAPK Pathway and TERT Promoter Gene Mutation Pattern and Its Prognostic Value in Melanoma Patients: A Retrospective Study of 2,793 Cases. *Clin Cancer Res.* 2017;23(20):6120-6127. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-0980
27. Nagore E, Requena C, Traves V, et al. Prognostic value of BRAF mutations in localized cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(5):858-62.e622. doi:10.1016/j.jaad.2013.10.064
28. Filipović N, Šitum M, Buljan M. Dermoscopic Features as Predictors of BRAF Mutational Status and Sentinel Lymph Node Positivity in Primary Cutaneous Melanoma. *Dermatol Pract Concept.* 2021;11(2):e2021040. doi:10.5826/dpc.1102a40
29. Bombonato C, Ribero S, Pozzobon FC, et al. Association between dermoscopic and reflectance confocal microscopy features of cutaneous melanoma with BRAF mutational status. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(4):643-649. doi:10.1111/jdv.14028
30. Brancaccio G, Balato A, Malvey J, et al. Artificial Intelligence in Skin Cancer Diagnosis: A Reality Check. *J Invest Dermatol.* 2024;144(3):492-499. doi:10.1016/j.jid.2023.10.004
31. Miller I, Rosic N, Stapelberg M, et al. Performance of Commercial Dermoscopic Systems That Incorporate Artificial Intelligence for the Identification of Melanoma in General Practice: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2024;16(7):1443. doi:10.3390/cancers16071443
32. Branciforti F, Meiburger KM, Zavattaro E, et al. Impact of artificial intelligence-based color constancy on dermoscopic assessment of skin lesions: A comparative study. *Skin Res Technol.* 2023;29(11):e13508. doi:10.1111/srt.13508
33. Jitian Mihulecea CR, Iancu GM, Leventer M, Rotaru M. The Many Roles of Dermoscopy in Melanoma Detection. *Life (Basel).* 2023;13(2):477. doi:10.3390/life13020477
34. Vaiyapuri T, Balaji P, S S, Alaskar H, Sbai Z. Computational Intelligence-Based Melanoma Detection and Classification Using Dermoscopic Images. *Comput Intell Neurosci.* 2022;2022:2370190. doi:10.1155/2022/2370190
35. Du-Harpur X, Watt FM, Luscombe NM, Lynch MD. What is AI? Applications of artificial intelligence to dermatology. *Br J Dermatol.* 2020;183(3):423-430. doi:10.1111/bjd.18880