

Medicina CUTÁNEA

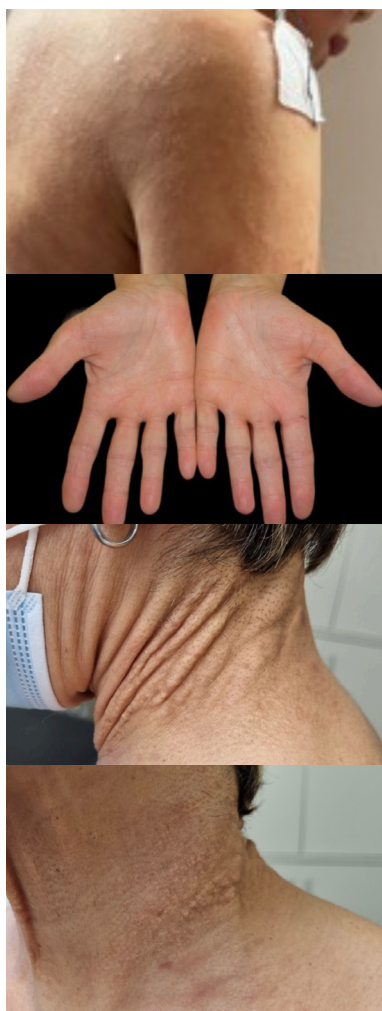
Ibero-Latino-Americana



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

www.MedicinaCutaneaLA.com

Volumen 52, No. 3, Septiembre-Diciembre 2024



EDITORIAL

- 73 Relaciones entre la industria y los dermatólogos: una visión sin conflictos de intereses**
Rosario Agüero, Pablo Uribe, José L. López-Esteban y Cristian Navarrete-Dechent

ARTÍCULO ORIGINAL

- 75 Cardiff Acne Disability Index: validación cultural y lingüística al español de Uruguay**
Nelson Turra, Cecilia Durán, Gabriela Otero, Cecilia Izuibejerres, Camila Otero y Caroline Agorio

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 82 Alisados: «el cabello, un aspecto de la individualidad humana»**
Denys E. Peñaloza-Daguer, Cecilia Navarro-Tuculet y Luis D. Mazzuocolo
- 90 Trampas extracelulares de neutrófilos y dermatología**
Arianny Silva-Sira, María G. Uzcátegui, Ana M. Sáenz y Elizabeth Ball

CASOS CLÍNICOS

- 102 Síndrome de Gianotti-Crosti, a propósito de un reporte de caso**
Pamela Pérez-García, Ana M. Mejía-Giraldo, Jaqueline Cifuentes-Burbano y Sara Saldarriaga-Santamaría
- 107 Pseudoxantoma elástico, más allá de la piel**
Paula B. Lozano, Sofía C. Juárez, Ana L. Gallmann, Andrés Guidi, María N. Andrade, María S. Gómez Zanni y Mariana B. Papa
- 112 Rápida respuesta de eccema de manos y psoriasis superpuesta a upadacitinib**
Luisa M. Guzmán-Pérez, Julia Montero-Menarguez, Christian Gutiérrez-Collar y Raquel Rivera-Díaz



PERMANYER

www.permanyer.com

Medicina CUTÁNEA

Ibero-Latino-Americana



ISSN: 1989-8932

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

www.MedicinaCutaneaIA.com

Volumen 52 - Número 3
Septiembre-Diciembre 2024

Fundadores

Rubén David Azulay, Orlando Cañizares, Hernán Corrales Padilla, Francisco da Cruz Sobral, Luciano Domínguez Soto, José Gay Prieto, David Grinspan, Francisco Kerdel-Vegas, Antar Padilha Gonçalves, Joaquín Piñol Aguadé, Juan di Prisco, Augusto Salazar Leite

Comité Editorial

Editores

María Ivonne Arellano-Mendoza
Hospital General de México
Dr. Eduardo Liceaga,
Ciudad de México, México

Alba Cicero Casarrubias
Médica Sur,
Ciudad de México, México

Carlos García Rementería
Dermatología Clínica y Quirúrgica, Southwestern
Dermatology, Oklahoma City, Oklahoma, EUA

Coordinadores

José L. López Estebanaranz
Carlos F. Gatti
Francisco Camacho
Ana Kaminsky
Fernando Stengel

Martin Sanguenza
Luis Requena
Margarita Larralde
Eulalia Baselga
José Barba Gómez
Manuel Ángel Rodríguez
Horacio Cabo
Jorge Ocampo Candiani

Redactores Jefes

Antonio Rondón Lugo*
Enrique Uraga
Ricardo Pérez Alfonso

Ayudantes de Redacción

Silvio Alencar Marqués
José Juan Pereyra
Mercedes Florez White

Comité editorial

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

Jesús Gardeazábal García
Hospital Universitario Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

Antonio Guilabert Vidal
Hospital de Granollers, Granollers, España

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

Rosa M. Martí Laborda
Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida,
Universidad de Lleida, Lleida, España

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

J. Carlos Moreno Jiménez
Córdoba, España

Luis Puig Sanz
Hospital de La Santa Creu i Sant Pau,
Barcelona, España

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

María J. Tribó Boixareu
Hospital del Mar, Barcelona

Juan José Vilata Corell
Cliniderma S.L. Clínica de Dermatología
y Venereología, Valencia

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

Comité Honorario

Mario Lecha, José María Mascaró, Juan Ferrando, Julián Conejo Mir

Comité Asesor

Argentina

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

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

Carlos F. Gatti
Instituto de Medicina Cutánea,
Buenos Aires

Patricia A. Troielli
Universidad de Buenos Aires,
Buenos Aires

Ana Kaminsky
Universidad de Buenos Aires,
Buenos Aires

Fernando M. Stengel
Buenos Aires Skin,
Buenos Aires

Margarita Larralde
Hospital Alemán Hospital Ramos Mejía,
Buenos Aires

Horacio Antonio Cabo
Práctica privada,
Buenos Aires

Bolivia

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

Brasil

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

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

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

Denise Steiner Reis Longhi
Universidade Mogi Das Cruzes, São Paulo

Silvio Alencar Marques
Universidade Estadual Paulista, São Paulo

Chile

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

Colombia

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

Ecuador

Oswaldo P. Freire Murgueytio
Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Quito
Julio E. Baños Arévalo
Clínica Privada, San Salvador

España

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

José C. Moreno Giménez
Córdoba, España

José L. López Estebanaranz
Hospital Universitario Fundación Alcorcón,
Universidad Rey Juan Carlos, Madrid
Eulalia Baselga

Jesús Gardeazábal García
Hospital Universitario Cruces,

Barakaldo, Bizkaia

María del C. Rodríguez -Cerdeira
Hospital Vithas Nuestra Sra. de Fátima,

Universidad de Vigo, CHUVI, Vigo

Esteban Daudén

Hospital Universitario de la Princesa, Madrid

Rafa Botella

Hospital Universitario de la Fe, Valencia

Yolanda Gilaberte

Hospital Miguel Servet, Zaragoza

Julián Conejo-Mir Sánchez

Hospital Universitario Virgen del Rocío,
Universidad de Sevilla, Sevilla

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

Estados Unidos

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

Guatemala

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

Walter E. Morales
Clínica Privada, Ciudad de Guatemala

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

Honduras

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

México

Minerva Gómez Flores
Hospital Universitario Universidad Autónoma de
Nuevo León, Nuevo León

Fernán Jurado Santa Cruz
Centro dermatológico "Dr. Ladislao de La Pascua",
Ciudad de México

Jorge Ocampo Candiani

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

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

José F. Barba Gómez
Clínica Privada, Ciudad de México

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

Alba Cicero Casarrubias
Torre Médica Dalinde, Ciudad de México

José Fernando Barba Gómez
Práctica privada, Ciudad de México

Nicaragua

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

Paraguay

Arnaldo Aldama Caballero
Hospital de Clínicas, Asunción
Lourdes Bolla
Universidad Nacional de Asunción, San Lorenzo
Elisa Isabel Cubilla de Guzmán
Dermaclínica, Asunción Perú

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

Portugal

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

República Dominicana

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

Uruguay

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

Venezuela

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

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

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



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



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

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



www.permalyer.com

ISSN: 1989-8932

Ref.: 10093AARG243

Reproducciones con fines comerciales

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

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

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

© 2024 Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología. Publicado por Permalyer.

Relaciones entre la industria y los dermatólogos: una visión sin conflictos de intereses

Relationships between the industry and dermatologists: a vision without conflicts of interest

Rosario Agüero^{1,2}, Pablo Uribe^{2,3}, José L. López-Esteban⁴ y Cristian Navarrete-Dechent^{2,3*}

¹Departamento de Dermatología, Universidad de Los Andes, Santiago, Chile; ²Departamento de Dermatología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile; ³Unidad de Melanoma y Cáncer de Piel, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; ⁴Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

En la práctica de la dermatología, como en otras especialidades médicas, la exposición a potenciales conflictos de intereses (CI) es frecuente. Se entienden por CI aquellas situaciones en las que el juicio profesional destinado a primar el bienestar del paciente podría verse comprometido por un beneficio secundario personal, ya sea financiero o ganancial de otro tipo¹. Los profesionales de la salud podrían resultar influenciados por la industria a través de regalos, honorarios y financiamiento para viajes, entre otros. Los académicos también podrían beneficiarse por la publicación de artículos científicos en relación a ciertos productos o dispositivos con otro tipo de beneficios (p. ej., reconocimiento, escalar en la carrera académica, etc.).

La colaboración entre los dermatólogos y las industrias farmacéuticas y de dispositivos médicos ha sido una fuente constante de avances significativos, permitiendo el desarrollo de nuevos medicamentos, dispositivos y terapias que han transformado el diagnóstico y el tratamiento de muchas enfermedades dermatológicas. Sin embargo, es fundamental reconocer y manejar adecuadamente los CI para asegurar que las decisiones clínicas se basen en la mejor evidencia disponible y no en posibles beneficios externos.

En la práctica clínica, los CI podrían influir de manera significativa en la prescripción y las recomendaciones de tratamientos. Con respecto a la influencia de la

industria en publicaciones científicas, se ha demostrado que los estudios patrocinados por las empresas farmacéuticas son más propensos a reportar resultados favorables de sus productos; una tendencia que requiere atención especial en la dermatología debido a su rápida evolución tecnológica y terapéutica². Por otro lado, se ha visto que estos estudios tienden a tener una metodología más rigurosa y un mayor número de participantes, lo que se podría ver como una ventaja². En el rubro de los dispositivos médicos (p. ej., láser, dermatoscopios u otros dispositivos de diagnóstico), se podrían ver publicados resultados sin relevancia clínica clara. Es también de suma importancia la declaración de CI cuando se realizan publicaciones científicas, en especial guías de manejo de patologías y recomendaciones terapéuticas, donde la opinión de los expertos tiene un gran rol. Su validez y transparencia son fundamentales³.

La transparencia y la educación en la gestión de los CI son esenciales en todos los ámbitos, desde las escuelas de medicina, en las residencias y hasta los lugares de trabajo. A pesar de que los CI se reconocieron hace varias décadas, desde principios del siglo xxi ha habido un movimiento hacia una mayor apertura en las relaciones médico-industria, impulsado tanto por cambios regulatorios como por una mayor conciencia ética. Sin embargo, aún queda mucho por hacer, en

*Correspondencia:

Cristián Navarrete-Dechent
E-mail: cnavarr@gmail.com

Fecha de recepción: 01-05-2024

Fecha de aceptación: 19-08-2024

DOI: 10.24875/MCUT.M24000017

Disponible en internet: 02-10-2024

Med Cutan Iber Lat Am. 2024;52(3):73-74

www.MedicinaCutaneaILA.com

0210-5187/© 2024 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

especial en regiones donde las regulaciones no están al mismo nivel que en los países desarrollados. La mayor parte de la literatura y las guías éticas provienen de Europa y de los Estados Unidos de América, por lo que creemos que es importante discutir y adaptar estas guías al contexto latinoamericano, donde la normativa, en general, es menos rigurosa o inexistente.

Ejemplos internacionales muestran cómo se pueden gestionar de manera efectiva los CI en dermatología. La American Academy of Dermatology ha establecido una guía titulada *Professional and Ethical Standards for Dermatologists*⁴. En la [tabla 1](#) se resumen las recomendaciones de esta guía con respecto al manejo de los CI. Adicionalmente, la legislación conocida como *Sunshine Act* permite una transparencia pública. A través de un sitio web (<https://openpaymentsdata.cms.gov/>) es posible consultar los montos y los tipos de compensaciones que cualquier profesional de salud ha recibido de la industria a lo largo de su carrera. Este sistema permite informar a los pacientes sobre las posibles influencias que podrían afectar a sus tratantes. Del mismo modo, la Academia Española de Dermatología y Venereología ha implementado el *Código Ético y de Buen Gobierno*, que ofrece directrices claras para la gestión de los CI⁵. Este no solo establece las normas de conducta esperadas de los dermatólogos en relación con la industria, sino que también fomenta una práctica médica que prioriza los intereses del paciente sobre cualquier otro beneficio secundario. En Chile, por ejemplo, ha surgido una agrupación llamada «Médicos sin marca» (<https://medicossinmarca.cl/>) que fomenta la mirada crítica y libre de CI de los médicos de todas las especialidades.

Además de incentivar la transparencia, es crucial que los dermatólogos reciban educación continuada sobre los principios éticos y cómo estos se aplican en situaciones prácticas, esforzándose por mantener una alta integridad profesional. Esto incluye la divulgación completa y transparente de cualquier vínculo financiero o personal que puedan tener con entidades externas. Las políticas de divulgación completa no solo aclaran estos vínculos, sino que también fortalecen la confianza pública en la medicina.

En conclusión, mientras los CI son una realidad inevitable en la medicina moderna, no deben empañar los grandes beneficios que pueden surgir de colaboraciones entre los clínicos y la industria. Debemos fomentar un entorno donde la integridad, la transparencia y la ética sean la norma y no la excepción. Al hacerlo, defendemos la ética de nuestra profesión y mejoramos los cuidados que proporcionamos a nuestros pacientes.

Tabla 1. Recomendaciones de la American Academy of Dermatology para la gestión de los conflictos de intereses⁴

Sección	Recomendación
Conflictos de intereses en la práctica clínica	Los dermatólogos deben resolver los conflictos de intereses en beneficio del paciente, buscando alternativas razonables para asegurar la atención más adecuada. Si no se pueden resolver, deben informar al paciente del conflicto.
Interés financiero o de propiedad	Si el dermatólogo tiene un interés financiero o de propiedad en bienes durables, tales como proveedores de insumos médicos, centros de imagen, cirugía u otras instalaciones de atención médica, debe revelarlo a los pacientes. Además, en estos casos el dermatólogo tiene la obligación de estar informado sobre las leyes relacionadas con esto.
Compensaciones de parte de la industria	El dermatólogo debe idealmente informar al paciente sobre cualquier tipo de compensación que haya recibido de parte de la industria que genere un conflicto de intereses. Se considera poco ético recibir compensación de la industria por usar un dispositivo o medicamento específico.
Investigación clínica y divulgación de conflictos de intereses	Los dermatólogos que son autores de artículos científicos deben divulgar cualquier interés financiero relacionado con el medicamento, equipo o procedimiento en cuestión.
Venta de medicamentos y dispositivos	Los dermatólogos tienen el derecho de dispensar medicamentos, dispositivos y otros artículos relacionados con la atención al paciente, pero no deben aprovecharse económicamente del paciente ni dispensar productos sin efecto benéfico. El paciente debe tener la opción de aceptar o buscar los artículos fuera del consultorio del dermatólogo.

Esta es una tarea continua que requiere compromiso, vigilancia y, sobre todo, una dedicación inquebrantable a nuestros principios éticos.

Bibliografía

- Williams HC, Naldi L, Paul C, Vahlquist A, Schroter S, Jobling R. Conflicts of interest in dermatology. *Acta Derm Venereol*. 2006;86:485-97.
- Perlis CS, Harwood M, Perlis RH. Extent and impact of industry sponsorship conflicts of interest in dermatology research. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:967-71.
- Checketts JX, Sims MT, Vassar M. Evaluating industry payments among dermatology clinical practice guidelines authors. *JAMA Dermatol*. 2017;153:1229-35.
- American Academy of Dermatology. *Professional and Ethical Standards for Dermatologists*. (Consultado el 18-04-2024.) Disponible en: <https://www.yumpu.com/en/document/read/34536599/professional-and-ethical-standards-for-dermatologists-american->
- Academia Española de Dermatología y Venereología. *Código Ético y de Buen Gobierno*. Disponible en: <https://aedvcontigo.com/dermatologia/>.

Cardiff Acne Disability Index: validación cultural y lingüística al español de Uruguay

Cardiff Acne Disability Index: cultural and linguistic validation in Uruguayan Spanish

Nelson Turra*, Cecilia Durán, Gabriela Otero, Cecilia Izuibejeres, Camila Otero y Caroline Agorio

Cátedra de Dermatología, Hospital de Clínicas, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

Resumen

Antecedentes: El Cardiff Acne Disability Index (CADI) es una herramienta específica para la medición del impacto en la calidad de vida de los pacientes con acné, que ha sido traducido y validado a diversos idiomas. **Objetivo:** Presentar la versión definitiva en español de Uruguay del cuestionario CADI y su proceso de validación. **Material y métodos:** La traducción de su versión original en inglés se realizó siguiendo recomendaciones internacionales, incluyendo la traducción por varios profesionales, una retrotraducción al inglés y un posterior testeo de comprensibilidad llevado a cabo en individuos con acné. Luego se realizó un estudio de validación de tipo observacional, prospectivo y multicéntrico, incluyendo 54 individuos con acné que completaron el cuestionario en dos oportunidades separadas por un intervalo de 14 días. **Resultados:** El proceso de traducción y adaptación transcultural identificó y resolvió las dificultades de compatibilidad. Igualmente, se demostraron su claridad y comprensibilidad. El cuestionario mostró buena consistencia interna, con un coeficiente alfa de Cronbach de 0.81 y buena fiabilidad test-retest, con un coeficiente de Pearson de 0.86 y un coeficiente de correlación intraclass de 0.84. **Conclusiones:** El CADI, una herramienta valiosa para evaluar el impacto del acné en la vida de los pacientes, está disponible para ser usado en Uruguay.

Palabras clave: Acné. Calidad de vida. Escala de discapacidad. Validación. Cardiff Acne Disability Index.

Abstract

Background: The Cardiff Acne Disability Index (CADI) is a specific tool for measuring the impact on the quality of life of patients with acne, and has been translated and validated into multiple languages. **Objective:** We present the definitive Uruguayan Spanish version of the CADI questionnaire, and its validation process. **Material and methods:** The translation from its original version in English was carried out following international recommendations, including translation by several professionals, a back-translation into English, and a subsequent comprehensibility test carried out on individuals with acne. Then an observational, prospective, and multicenter validation study was conducted, including 54 individuals with acne who completed the questionnaire twice within a 14-day interval. **Results:** The cross-cultural translation and adaptation process identified, and resolved compatibility difficulties. Likewise, its clarity and understandability were demonstrated. The questionnaire showed good internal consistency, with a Cronbach's alpha coefficient of 0.81, and good test-retest reliability, with a Pearson coefficient of 0.86, and an intraclass correlation coefficient of 0.84. **Conclusions:** The CADI, a valuable tool for assessing the impact of acne on our patients, is available to be used in Uruguay.

Keywords: Acne. Quality of life. Disability scale. Validation. Cardiff Acne Disability Index.

*Correspondencia:

Nelson Turra
E-mail: nelsonturra85@gmail.com

Fecha de recepción: 15-04-2024

Fecha de aceptación: 10-06-2024

DOI: 10.24875/MCUT.24000039

Disponible en internet: 02-10-2024

Med Cutan Iber Lat Am. 2024;52(3):75-81

www.MedicinaCutaneaILA.com

0210-5187/© 2024 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El concepto calidad de vida relacionada con salud (CVRS) es un constructo multidimensional y subjetivo, determinado por los efectos de la enfermedad, su tratamiento y una serie de aspectos individuales. En 1995, la Organización Mundial de Salud detalló sus aspectos esenciales: «La CVRS es subjetiva, multidimensional, incluye sentimientos positivos y negativos, que se pueden modificar a lo largo del tiempo. En dicho aspecto, este constructo es multidimensional e incluye aspectos físicos, psicológicos y sociales»¹.

La evaluación y la medición de la CVRS toma relevancia en el contexto de afecciones médicas crónicas o recurrentes, permitiendo considerar la percepción del paciente respecto de su problema y agregar criterios funcionales, es decir, físicos, sociales y emocionales, a la evaluación médica². De esta manera, la medición de la CVRS permite al médico evaluar el impacto del tratamiento, comparar los resultados terapéuticos y hacer una evaluación de costo-beneficio. Existen distintos tipos de herramientas que pueden utilizarse para medir la CVRS, que pueden clasificarse de la siguiente manera:

- Escalas genéricas: sirven para evaluar a todos los pacientes, cualquiera sea su patología, y por ello permiten comparar a individuos con diferentes enfermedades, así como a individuos sanos con enfermos^{3,4}.
- Escalas específicas: permiten evaluar diferentes aspectos de la salud, bienestar o calidad de vida en relación con una patología en particular, siendo por dicha razón más sensibles que las herramientas genéricas^{4,5}.

El acné es una dermatosis muy frecuente entre los jóvenes; se han reportado cifras de prevalencia de hasta un 96% durante la adolescencia^{6,7}. Respecto a su presentación clínica, se han descrito diversas escalas de gravedad del acné, destacando la propuesta por el Foro Europeo de Dermatología en 2016, que permite su clasificación en cuatro grados: grado 1, acné comedónico; grado 2, acné papulopustuloso de leve a moderado; grado 3, acné papulopustuloso grave o nodular moderado; y grado 4, acné nodular grave⁸.

Por otro lado, se ha descrito la asociación entre acné y compromiso de la CVRS^{6,9,10}, y se han desarrollado herramientas específicas para su evaluación⁸, como el *Cardiff Acne Disability Index* (CADI), un cuestionario compuesto por cinco preguntas con cuatro respuestas posibles, que pueden puntuar entre 0 y 3 (puntaje mínimo del cuestionario de 0 puntos y máximo de 15 puntos). El cuestionario CADI permite graduar la gravedad del compromiso de la CVRS ocasionado por el acné, siendo 0

puntos ausencia de compromiso, 1 a 5 puntos compromiso leve, 6 a 10 puntos compromiso moderado, y 11 a 15 puntos compromiso grave^{11,12}.

En cuanto al contenido de las preguntas, cada una pretende evaluar distintos aspectos relacionados con el compromiso de la CVRS asociado a acné: las preguntas 1 y 2 abordan las consecuencias psicosociales del acné; la pregunta 3 está dirigida a evaluar las consecuencias psicosociales en pacientes con acné en el tórax anterior o la espalda; la pregunta 4 indaga sobre las consecuencias psicológicas del acné; y la pregunta 5 busca conocer la autopercepción subjetiva de los pacientes respecto de la gravedad de su condición.

El cuestionario CADI ha sido traducido y validado a diversos idiomas¹³⁻²⁰ y es ampliamente utilizado en los estudios de CVRS en los pacientes con acné²¹⁻²³, hecho que demuestra su trascendencia y alto valor como herramienta de apoyo diagnóstico. Sin embargo, previo a la realización de este trabajo solo se contaba con la versión en español de los Estados Unidos de América, que por motivos de idiosincrasia cultural y lingüística no puede ser extrapolada y utilizada universalmente por todos los países de habla hispana, sin que haya sido sometida a un riguroso proceso de adaptación transcultural, validación y acreditación institucional por parte de Universidad de Cardiff, a quien pertenecen los derechos de autoría del mismo cuestionario. En razón de lo anterior, y considerando la inexistencia de una versión uruguaya del cuestionario CADI, se propuso el objetivo de validarlo al español de Uruguay.

Método

El proceso de adaptación transcultural y validación del cuestionario constó de varias etapas sucesivas que permitieron maximizar el control de calidad, las cuales se describen a continuación.

Adaptación transcultural y lingüística

El proceso de adaptación del cuestionario CADI a su versión en español de Uruguay se desarrolló siguiendo los lineamientos de recomendaciones internacionales²⁴⁻²⁶. El objetivo de esta etapa fue buscar que cada una de las preguntas y respuestas reflejaran lo que realmente querían expresar, pretendiendo conseguir una similitud conceptual y no literal, para garantizar que las palabras y las frases formuladas reflejen la cultura y los aspectos lingüísticos específicos de cada país.

En primera instancia, el cuestionario original en inglés fue traducido al español de manera independiente por dos

traductores certificados (versiones 1 y 2). Posteriormente, ambas versiones fueron conciliadas con la ayuda de un tercer traductor (versión 3). Se realizó una retrotraducción al inglés y las discrepancias fueron discutidas con el coordinador (versión 4). Posteriormente, el equipo investigador, conformado por dermatólogos, psicólogo médico y pediatra, todos con habilidades bilingües de español e inglés, realizó una evaluación crítica y conciliación con la versión validada del cuestionario CADI al español estadounidense que fue cedida por la Universidad de Cardiff (versión 5) (Fig. 1). En segunda instancia, se valoraron su claridad y comprensibilidad, para lo cual se diseñó una entrevista estructurada que fue aplicada a un grupo de jóvenes con acné.

Estudio de validación y análisis estadístico

Se diseñó un estudio de carácter multicéntrico, observacional, prospectivo y analítico, en el que se incluyeron 54 individuos con acné de diferentes edades y de ambos sexos, que no habían sido incluidos en evaluaciones previas y que procedían del Hospital de Clínicas de Montevideo Dr. Manuel Quintela, del Centro Auxiliar de Las Piedras Dr. Francisco Espínola y de un liceo de secundaria de Montevideo. Todos los participantes fueron examinados y clasificados según la gravedad de su acné, utilizando la clasificación propuesta por el Foro Europeo de Dermatología en 2016. Luego se les aplicó la séptima versión del cuestionario CADI para Uruguay en dos oportunidades sucesivas y separadas estrictamente por un intervalo de 14 días. Se optó por seguir dicha metodología considerando lo realizado en otro estudio de adaptación transcultural y lingüística del mismo cuestionario al idioma francés¹⁷. La justificación del periodo de 14 días entre las dos evaluaciones se basa en que dicho lapso de tiempo sería lo suficientemente corto como para evitar cambios en el estado de salud de los individuos y lo suficientemente largo como para evitar que estos recuerden sus respuestas previas.

El análisis estadístico se realizó con el apoyo del *software* STATA versión 12.0. Para el análisis de consistencia interna se consideraron las respuestas de la primera aplicación y se realizó utilizando el coeficiente alfa de Cronbach, esperando obtener un valor ≥ 0.7 . El análisis de correlación test-retest se realizó con los resultados globales de ambas aplicaciones y utilizando el coeficiente de Pearson y el coeficiente de correlación intraclase, esperando obtener valores ≥ 0.8 . Para descartar la existencia de posibles discrepancias entre las dos aplicaciones se utilizó la prueba t de Student para muestras pareadas.

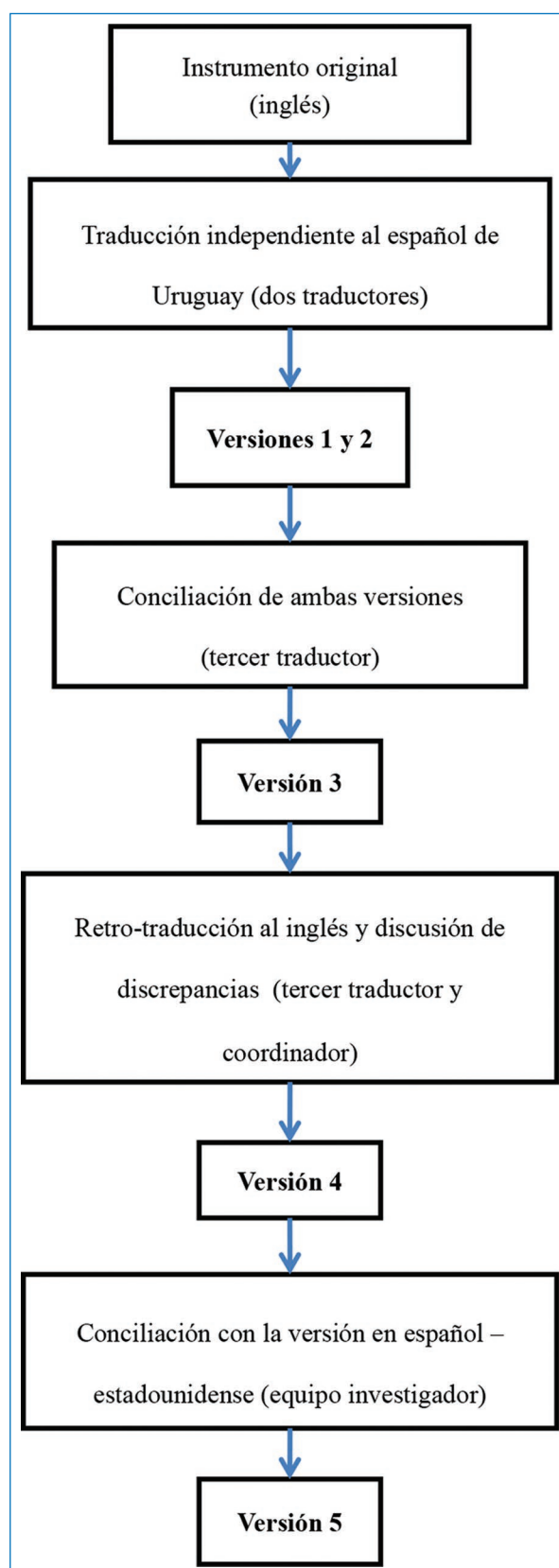


Figura 1. Resumen del proceso de traducción del *Cardiff Acne Disability Index* de su original en inglés al español de Uruguay.

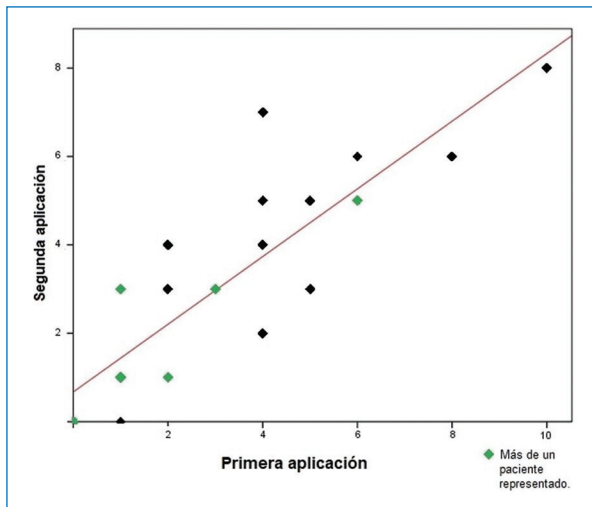


Figura 2. Análisis de correlación de ambas aplicaciones del *Cardiff Acne Disability Index* para Uruguay. Se evidencia una buena correlación entre ambas aplicaciones del cuestionario (los puntos verdes representan a más de un participante).

Acreditación del cuestionario

Una vez validado el cuestionario, se efectuó su certificación notarial ante escribano público de la República Oriental del Uruguay. Finalmente, los resultados y la versión definitiva del cuestionario fueron notificados a la Universidad de Cardiff para su aprobación y aceptación.

Consideraciones éticas y legales

El estudio fue elaborado y ejecutado respetando las recomendaciones internacionales sobre investigación clínica (Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial). Para ello, se contó con el consentimiento informado de los participantes y sus tutores legales, el aval institucional del liceo participante y la aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, del Comité de Ética del Hospital de Clínicas y del Comité de Ética del Centro Auxiliar de Las Piedras. Por otro lado, se solicitó la autorización y licencia a la Universidad de Cardiff, que concedió a nuestro grupo los derechos para realizar la adaptación transcultural y la posterior validación del cuestionario CADI al español de Uruguay.

Resultados

El proceso de traducción identificó y resolvió exitosamente las dificultades de compatibilidad cultural y

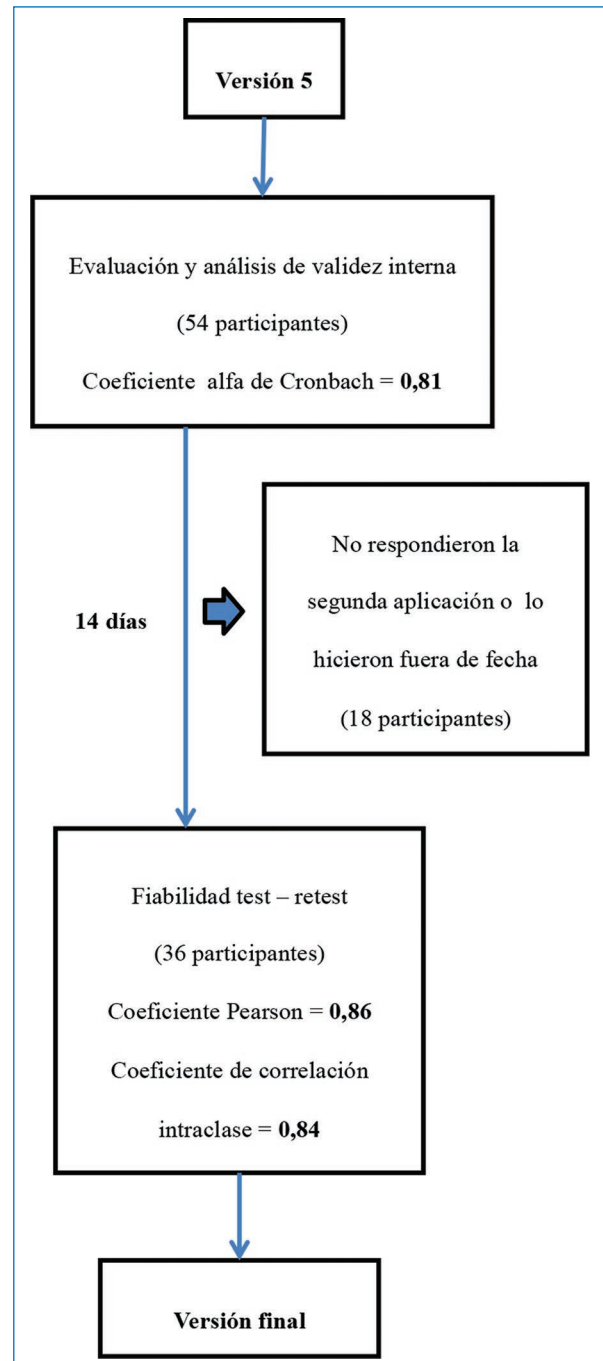


Figura 3. Resumen del proceso de validación del *Cardiff Acne Disability Index* para Uruguay. Se objetivan una buena consistencia interna y elevada fiabilidad test-retest.

lingüística entre las diferentes versiones conciliadas. El testeo de comprensibilidad desarrollado en 10 individuos portadores de acné fue satisfactorio, demostrándose la claridad del cuestionario. En el estudio de validación se incluyeron 54 individuos con acné. De

1. Como consecuencia de tener acné, ¿has estado agresivo, frustrado o avergonzado durante el último mes?	☐ (a) De hecho, muchísimo ☐ (b) Mucho ☐ (c) Un poco ☐ (d) No, para nada
2. ¿Creés que el acné que tuviste el mes pasado interfirió con tu vida social diaria, con eventos sociales o con tu relación con personas del sexo opuesto?	☐ (a) Muchísimo; afectó todas mis actividades ☐ (b) Moderadamente; en la mayoría de las actividades ☐ (c) A veces o solo en algunas actividades ☐ (d) No, para nada
3. Durante el último mes, ¿dejaste de cambiarte de ropa o ponerte el traje de baño en lugares públicos, debido al acné?	☐ (a) Todo el tiempo ☐ (b) La mayor parte del tiempo ☐ (c) A veces ☐ (d) No, para nada
4. ¿Cómo te hizo sentir el aspecto de tu piel durante el último mes?	☐ (a) Muy deprimido y triste ☐ (b) Generalmente preocupado ☐ (c) A veces preocupado ☐ (d) No me molestó
5. Indicá qué tan mal creés que está tu acné ahora:	☐ (a) Nunca estuvo peor ☐ (b) Es un problema importante ☐ (c) Es un problema menor ☐ (d) No es un problema

Figura 4. Versión uruguaya definitiva del cuestionario *Cardiff Acne Disability Index*. ©Cardiff Acne Disability Index. R.J. Motley, A.Y. Finlay, 1992.

ellos, 36 contestaron el cuestionario en dos oportunidades y 18 no pudieron ser contactados para la segunda aplicación o lo respondieron fuera de la fecha estrictamente estipulada.

El 63% (34) de los participantes eran de sexo masculino y el 37% (20) de sexo femenino. Las edades oscilaron entre los 12 y los 34 años (media: 16 años; mediana: 15 años). El 85% (46) declararon vivir en el departamento de Montevideo y el 15% (8) en departamentos del interior del país. Respecto a la gravedad del acné, el 24% (13) presentaron acné de grado 1, el 48% (26) de grado 2, el 22% (12) de grado 3 y el 6% (3) de grado 4.

El análisis de consistencia interna del cuestionario evidenció un coeficiente alfa de Cronbach de 0.8, mientras que el análisis de correlación entre los puntajes globales del test-retest mostró un coeficiente de Pearson de 0.86 (Fig. 2) y un coeficiente de correlación intraclase de 0.84.

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los puntajes totales obtenidos luego de aplicar el cuestionario CADI para Uruguay en dos oportunidades, hecho que se constató mediante la prueba t de Student para datos pareados ($t = 0$; $p = 1$). En la figura 3 se presenta un resumen del proceso de validación y en la figura 4 se encuentra la versión definitiva del cuestionario CADI para Uruguay, que fue reconocida y aceptada por la Universidad de Cardiff. Actualmente,

la versión en español de Uruguay del cuestionario CADI resultante de este estudio está disponible para ser descargada desde el sitio web de la universidad (<https://www.cardiff.ac.uk/medicine/resources/quality-of-life-questionnaires/cardiff-acne-disability-index>).

Discusión

Es un hecho que las enfermedades cutáneas crónicas, como el acné, tienen un efecto significativo sobre la CVRS de los pacientes, quienes suelen percibir su dermatosis de un modo diferente al de sus tratantes²⁷. El uso de instrumentos para la medición de la CVRS nos ayuda a alejarnos del enfoque centrado en el médico, para aproximarnos hacia uno más centrado en el paciente¹⁶.

Se optó por realizar la adaptación transcultural y validación del cuestionario CADI, considerando la inexistencia de escalas de CVRS específicas para pacientes con acné en Uruguay, destacando su amplia difusión internacional y su fácil aplicación en la práctica clínica¹¹. Para asegurar un desarrollo exitoso del proyecto, el proceso de adaptación transcultural y validación se ajustó a los lineamientos especificados por las recomendaciones internacionales²⁴⁻²⁶, hecho que se tradujo en que el cuestionario CADI para Uruguay debiese sortear un exigente proceso de control de calidad.

Respecto al proceso de traducción y adaptación transcultural del cuestionario, mencionamos que se privilegió un enfoque conceptual más que literal, garantizándose el uso de palabras y frases que reflejasen la cultura uruguaya. Durante el proceso de validación participaron individuos de diferentes edades, estratos socioeconómicos y departamentos de residencia de Uruguay, con el objetivo de que la versión definitiva gozara de una gran representatividad y buena validez externa.

En cuanto al análisis de consistencia interna del cuestionario CADI para Uruguay, destacamos que validaciones anteriores han arrojado cifras similares o inferiores del coeficiente alfa de Cronbach, destacando 0.72 para la versión hindi¹⁶, 0.74 para la versión serbia¹³, 0.73 para la versión en portugués brasileiro¹⁵, 0.76 para la versión china¹⁹, 0.79 para la versión persa¹⁸ y 0.87 para la versión francesa¹⁷. Por otro lado, se evidenció una elevada correlación entre los puntajes globales de ambas aplicaciones del cuestionario, hecho que nos permitió objetivar su buena fiabilidad test-retest.

Finalmente, creemos que es importante señalar que esta versión del cuestionario CADI es aplicable únicamente a población uruguaya, y por ello no debe ser usada con individuos de otros países de habla hispana, ya que podría carecer de comprensibilidad y validez para dichos sujetos. Por lo mismo, esperamos que los resultados de nuestro trabajo sirvan de motivación para que otros grupos de investigadores lleven a cabo el proceso de validación del cuestionario CADI en sus respectivos países y así puedan incorporar esta valiosa herramienta a su práctica clínica diaria.

Conclusiones

Los resultados de este estudio muestran que la versión uruguaya del cuestionario CADI es válida, confiable y clara. Además, es una herramienta práctica y de gran utilidad para la evaluación de pacientes con acné, agregando información relevante a los registros médicos al considerar la percepción de los pacientes respecto de su enfermedad. El cuestionario CADI, de gran utilidad para evaluar el impacto del acné en la vida de los pacientes, ahora se encuentra disponible en Uruguay.

Agradecimientos

Los autores agradecen al profesor Dr. Andrew Finlay y al profesor Dr. Faraz Ali, del Departamento de Dermatología de la Universidad de Cardiff, por permitirnos realizar la validación del cuestionario al español de Uruguay; al profesor Dr. Juan Dapuetto, por su

asesoría durante el proceso de validación; a la profesora Dra. Sofía Nicoletti, por permitirnos testear el cuestionario en sus pacientes del Hospital de Las Piedras; y a todos los miembros de la Cátedra de Dermatología de la Universidad de la República que colaboraron en el estudio.

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. The WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41:1403-9.
2. Stewart AL, Greenfield S, Hays R, Wells K, Rogers WH, Berry SD, et al. Functional status and well-being of patients with chronic conditions. *JAMA*. 1989;262:907-13.
3. Velarde-Jurado E, Ávila-Figueroa C. Evaluación de la calidad de vida. *Sal Pub Mex*. 2002;44:349-61.
4. Patrick D, Deyo R. Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. *Med Care*. 1989;27:S217-32.
5. Bowling A. The effects of illness on quality of life: findings from a survey of households in Great Britain. *J Epidemiol Commun Health*. 1996;50:149-55.
6. Bagatin E, Timpano DL, Guadanhim LR, Nogueira VM, Terzian LR, Steiner D, et al. Acne vulgaris: prevalence and clinical forms in adolescents from São Paulo, Brazil. *An Bras Dermatol*. 2014;89:428-35.
7. Tan HH, Tan AWH, Barkham T, Yan XY, Zhu M. Community-based study of acne vulgaris in adolescents in Singapore. *Br J Dermatol*. 2007;157:547-51.
8. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1261-8.

9. Kruglova L, Samushiya M, Talybova A. Mental disorders, social maladaptation and quality of life of patients with acne and post-acne symptoms. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2018;118:4-10.
10. Sule Afsar F, Seremet S, Demirelendi Duran H, Elif Yildirim F, Mumcu Sönmez N. Social appearance anxiety in adult patients with acne: a cross-sectional study. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2018; 26:220-5.
11. Motley R, Finlay A. Practical use of a disability index in the routine management of acne. *Clin Exp Dermatol*. 1992;17:1-3.
12. Shams N, Niaz F, Zeeshan S, Ahmed S, Farhat S, Seetlani NK. Cardiff Acne Disability Index based quality of life in acne patients, risk factors and associations. *J Liaquat Uni Med Health Sci*. 2018;17:29-35.
13. Jankovic S, Vukicevic J, Djordjevic S, Jankovic J, Marinkovic J, Basra MKA. The Cardiff Acne Disability Index (CADi): linguistic and cultural validation in Serbian. *Qual Life Res*. 2013;22:161-6.
14. Yap F. Cardiff acne disability index in Sarawak, Malaysia. *Ann Dermatol*. 2012;24:158-61.
15. Grando LR, Horn R, Cunha VT, Cestari TF. Translation, cultural adaptation and validation for Brazilian Portuguese of the Cardiff acne disability index instrument. *An Bras Dermatol*. 2016;91:180-6.
16. Gupta A, Sharma YK, Dash K, Verma S. Cultural adaptation of the Cardiff Acne Disability Index to a Hindi speaking population: a pilot study. *Indian J Dermatol*. 2015;60:419.
17. Dreno B, Finlay AY, Nocera T, Verriere F, Taieb C, Myon E. The Cardiff Acne Disability Index: cultural and linguistic validation in French. *Dermatology*. 2004;208:104-8.
18. Aghaei S, Mazharinia N, Jafari P, Abbasfard Z. The Persian version of the Cardiff Acne Disability Index. Reliability and validity study. *Saudi Med J*. 2006;27:80-2.
19. Law M, Chuh A, Lee A. Validation of a Chinese version of the Cardiff Acne Disability Index. *Hong Kong Med J*. 2009;15:12-7.
20. Chernyshov P. Creation and validation of the Ukrainian version of the Cardiff Acne Disability Index. *Lik Sprav*. 2012;(5):139-43.
21. Dreno B, Bordet C, Seite S, Taieb C. Acne relapses: impact on quality of life and productivity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:937-43.
22. Chernyshov P, Petrenko A, Kopylova V. What health-related quality of life factors influence the decision of patients with acne to visit a dermatologist? *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11:21-5.
23. Walker N, Lewis-Jones M. Quality of life and acne in Scottish adolescent schoolchildren: use of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) and the Cardiff Acne Disability Index (CADi). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:45-50.
24. Herdman M, Fox-Rushby J, Badia X. A model of equivalence in the cultural adaptation of HRQOL instruments: the universalist approach. *Qual Life Res*. 1998;7:323-35.
25. Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J, Apolone G, Bucquet D, Bullinger M, et al. International Quality of Life Assessment (IQOLA) project. *Qual Life Res*. 1992;1:349-51.
26. Brislin R. Backtranslation for cross-cultural research. *J Cross-Cultural Psychol*. 1970;1:185-216.
27. Lamberg L. Dermatologic disorders diminish quality of life. *JAMA*. 1997;277:1663.

Alisados: «el cabello, un aspecto de la individualidad humana»

Straightening: “hair, an aspect of human individuality”

Denys E. Peñaloza-Daguer*, Cecilia Navarro-Tuculet y Luis D. Mazzuocolo

Departamento de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Resumen

El cabello es un aspecto importante de la individualidad humana. La búsqueda de un cabello más manejable ha impulsado el desarrollo de procedimientos de alisado, que pueden ser físicos o químicos y temporales o permanentes según su duración. Los alisados afectan solo la parte visible del cabello, sin alterar su crecimiento natural, por lo que deben realizarse periódicamente para mantener el efecto deseado. El aumento en la popularidad del alisado capilar, incluso entre los jóvenes, ha suscitado preocupaciones médicas. A menudo se pasa por alto el impacto estético y físico de los productos capilares, a pesar de su amplia disponibilidad en el mercado. Este estudio se centra en la morfología, composición química y estructura molecular del cabello, así como en los riesgos y efectos adversos asociados con los productos y técnicas de alisado, tanto a nivel local como sistémico.

Palabras clave: Cosméticos capilares. Alisados. Cuero cabelludo. Cabello.

Abstract

Hair is an important element of human individuality. The pursuit of more manageable hair has driven the development of straightening procedures, which can be physical or chemical and temporary or permanent depending on their duration. Straightening affects only the visible part of the hair, without altering its natural growth, so it must be performed periodically to maintain the desired effect. The increasing popularity of hair straightening, even among young people, has raised medical concerns. The aesthetic and physical impact of hair products is often overlooked despite their wide availability in the market. This study focuses on the morphology, chemical composition, and molecular structure of hair, as well as the risks and adverse effects associated with straightening products and techniques, both locally and systemically.

Keywords: Hair cosmetics. Hair. Hair straightening. Scalp.

*Correspondencia:

Denys E. Peñaloza-Daguer

E-mail: dpenalozadaguer@gmail.com

Fecha de recepción: 30-10-2023

Fecha de aceptación: 24-06-2024

DOI: 10.24875/MCUT.23000066

Disponible en internet: 02-10-2024

Med Cutan Iber Lat Am. 2024;52(3):82-89

www.MedicinaCutaneaILA.com

0210-5187/© 2024 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permaner. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cabello representa un aspecto valioso de la individualidad humana¹ y la búsqueda de un cabello más manejable y versátil ha promovido la exploración de transformaciones químicas, como el alisado. Este proceso, destinado a convertir el cabello rizado en una textura más lisa, tiene una larga historia que se remonta al antiguo Egipto. Las pinturas y papiros de la época revelan que las mujeres utilizaban diversas cremas para alisar y dar brillo al cabello². A finales del siglo xix, los peines calientes inventados en Francia se utilizaban para alisar de forma temporal el cabello^{2,3}.

A mediados del 1900, Sarah Breedlove, más tarde conocida como C.J. Walker, una mujer afroamericana, creó una pomada compuesta por aceites a base de petrolatos, resinas vegetales que revolucionó el peinado del cabello afro étnico. Inventó el estilo de prensado y rizado, utilizando una pomada a base de vaselina y un peine de metal donde las fibras del cabello eran alisadas a temperaturas que oscilaban entre 150 y 250 °C¹⁻³.

El cabello es altamente maleable y puede ser modificado en longitud, color y forma con una variedad de productos⁴. Los procesos de alisado pueden ser físicos o químicos, temporales o permanentes^{1,4}. Los primeros alisadores químicos surgieron en los años 40; eran mezclas de hidróxido de sodio o potasio con almidón, pero resultaban irritantes^{2,4}. Hacia finales de los años 50 se lanzaron productos profesionales de alisado químico con hidróxido de sodio, popularizándose por su capacidad de manipular el cabello húmedo y crear diversos estilos^{2,4}.

Para 1965 ya existía un alisador doméstico permanente a base de sulfitos. Sin embargo, estos productos presentaban inconvenientes como debilitamiento capilar e irritación del cuero cabelludo^{2,4}. En 1978 se patentó una crema relajante con hidróxido de calcio y carbonato de guanidina. Avlon Industries introdujo en 1985 un sistema de alisado adaptado a diferentes tipos de cabello y cuero cabelludo²⁻⁴.

Hacia 2006, entre el 70 y el 80% de las mujeres afrodescendientes en EE.UU. usaban productos químicos de alisado²⁻⁴. La preferencia por el cabello lacio ahora va más allá de los estándares de belleza, siendo una cuestión de practicidad e higiene¹⁻⁴. Sin embargo, estos productos solo afectan el tallo del cabello, por lo que el nuevo crecimiento no se ve alterado, requiriendo así alisados recurrentes²⁻⁴.

La creciente popularidad del alisado capilar entre las personas más jóvenes se ha convertido en un

problema médico³⁻⁵. A pesar de que los dermatólogos están familiarizados con las afecciones del cuero cabelludo, a menudo se pasa por alto la estética y los efectos físicos de los productos capilares. Aunque los productos para el cabello están ampliamente disponibles, la información médica sobre estos es limitada¹⁻⁵. Por lo tanto, esta revisión tiene como objetivo abordar esta brecha de conocimiento, explorando la morfología, composición química y estructura molecular del cabello, además de evaluar los riesgos y efectos adversos, tanto locales como sistémicos, asociados con los productos y técnicas de alisado capilar.

Estructura de la fibra capilar

El cabello es una estructura queratinizada, formada a partir de la invaginación de la epidermis en la dermis, de la cual se originan pequeñas estructuras saculares denominadas folículos pilosos. Así, puede dividirse en dos partes principales: el folículo y el tallo piloso o fibra capilar, que se extiende desde su raíz o bulbo, atraviesa las distintas capas de la epidermis, sobrepasa el estrato córneo y continúa como un filamento cilíndrico. Anatómicamente, la fibra capilar consta de tres capas^{5,6}.

Cutícula

La capa más externa del cabello constituye una cubierta protectora formada por escamas superpuestas, similar a un tejado, que rodean el núcleo central de la fibra. Su función principal es proteger la corteza del cabello de los daños ambientales externos. Está compuesta principalmente por queratina, lípidos y proteínas asociadas a la queratina. Además, la cutícula está recubierta en su exterior por una fina membrana sobre la superficie de las células escamosas, llamada epicutícula, que contiene ácido 18-metil eicosanoico (18-MEA) unido a proteínas con alto contenido en azufre⁴⁻⁷. El 18-MEA es responsable de la hidrofobicidad del cabello, lo que es crucial para su fácil manejo, integridad y protección⁴⁻⁷. Cada célula de la cutícula consta de tres capas de proteínas: la capa A, una capa resistente con alto contenido en cistina; la exocutícula o capa beta, también rica en cistina, y la endocutícula, con bajo contenido en cistina. La cistina, uno de los aminoácidos más importantes, contiene dos aminoácidos de cisteína de diferentes porciones de las cadenas peptídicas que están conectadas por dos átomos de azufre, formando un fuerte enlace denominado puente disulfuro⁴⁻⁷.

El complejo de membrana celular (CMC) está compuesto por la unión intercelular de membranas celulares de dos células de la cutícula, dos células corticales y células de la cutícula-córtex, que se unen mediante la capa beta, considerada el cemento intercelular más importante del CMC. Tanto la endocutícula como el CMC son regiones muy vulnerables a los tratamientos químicos como la decoloración y los alisados del cabello⁴⁻⁷.

La cantidad de escamas en la cutícula varía según el tipo de cabello, siendo de seis a ocho escamas de grosor en los asiáticos, algo menos en los caucásicos y aún menos en el cabello africano. Una capa de cutícula más delgada hace que el cabello africano sea más propenso a la rotura⁴⁻⁷.

La corteza

Constituye la mayor parte del tallo piloso, comprendiendo aproximadamente el 90% de su estructura⁵⁻⁷. Está formada por células fusiformes alargadas, unidas por una matriz celular compleja (CMC) y contiene gránulos de melanina. Además, la corteza está constituida por macrofibrillas compuestas por filamentos intermedios de queratina dispuestos paralelamente al eje de la fibra capilar, que se encuentran inmersas en una matriz amorfa compuesta por proteínas asociadas a la queratina (KAP)⁴⁻⁷.

Las macrofibrillas que componen la corteza adoptan una disposición helicoidal, mientras que los filamentos intermedios contienen subunidades denominadas protofilamentos. Cada protofilamento alberga secciones cortas de proteínas alfa-helicoidales, configurando cadenas polipeptídicas. La hélice alfa se mantiene enrollada gracias a fuerzas químicas como las iónicas, los enlaces de hidrógeno, las de van der Waals y los enlaces disulfuro. Esta estructura helicoidal confiere al cabello su elasticidad y resistencia⁴⁻⁷. El proceso de alisado del cabello consiste en romper estos enlaces químicos para poder estirarlo y modificar su forma⁴⁻⁷.

Médula

Es una estructura inconstante rodeada por la corteza que contiene queratina y lípidos, se encuentra usualmente en pelos grises, pelos gruesos y en la barba. puede ser continua o discontinua, se evidencia la presencia de médula más en caucásicos que en asiáticos y africanos, si está presente suele constituir un pequeño porcentaje de la masa capilar. Contiene ADN mitocondrial. Se desconoce su función, se cree que contribuye

mínimamente a las propiedades mecánicas de las fibras capilares humanas^{4,8,9}.

El aspecto del cabello depende en su mayoría de la salud de la cutícula. La cutícula intacta y cerrada se comporta como un escudo protector contra los elementos nocivos del medio. Cuando las escamas de la cutícula están abiertas (levantadas), se pueden depositar sustancias en su estructura. La transformación fisicoquímica de las escamas de la cutícula cambia la apariencia del cabello, provocando cambios en su suavidad, color e incluso textura. Por lo tanto, desde la cosmética capilar, la cutícula es el componente más importante de la fibra capilar; sin embargo la corteza tiene una función muy importante que afecta en gran medida el color y las propiedades mecánicas de esta¹⁰.

Queratina, enlaces intermoleculares, estabilidad y resistencia de la fibra capilar

La queratina es una proteína fibrilar y azufrada, característica de la piel, el pelo y las uñas. Como todas las proteínas, está formada por largas cadenas de aminoácidos unidos entre sí. El componente principal de la queratina es la cisteína, que presenta en su composición azufre en forma de tiol (agrupación HS-). Según la proporción de este aminoácido, la queratina puede ser más o menos dura. La cutícula y la corteza están formadas por queratina dura, ya que contienen una alta proporción de aminoácidos azufrados, mientras que la médula y la vaina externa de la raíz están compuestas por queratina blanda, con una menor proporción de azufre. Al ser una proteína fibrilar, las cadenas de aminoácidos no se encuentran aisladas, sino que se van uniendo para conformar haces⁵⁻¹⁰.

Las tres cadenas de la alfa-queratina se unen entre sí formando protofilamentos y la unión se mantiene mediante tres tipos de enlaces: disulfuro, hidrógeno y salinos. Las cadenas de aminoácidos que forman la queratina tienen una disposición helicoidal que se conoce como alfa-hélice o alfa-queratina. Esta estructura se mantiene estable debido a la atracción electrostática que existe entre los átomos de hidrógeno y oxígeno pertenecientes a dos aminoácidos de una misma cadena de queratina (intracatenarios). Estos se denominan enlaces por puentes de hidrógeno, los cuales son puentes débiles que se rompen con facilidad por agentes como el agua, el calor y el estiramiento mecánico⁵⁻¹⁰.

Cuando esto ocurre, la estructura de alfa-queratina pasa a beta-queratina, una estructura más alargada. Este cambio de estructura química se puede observar

cuando el cabello se moja, comprobando que aumenta su longitud⁵⁻¹⁰. Los enlaces disulfuro son los puentes más fuertes, y se forman entre dos moléculas de cisteína pertenecientes a dos cadenas diferentes. Estos enlaces son los responsables principalmente de la cohesión de la fibra queratínica. La susceptibilidad de estos enlaces a la oxidación o reducción es clave en la mayoría de las modificaciones químicas del cabello⁵⁻¹⁰.

¿Qué determina el rizado de la fibra capilar?

El cabello rizado presenta una configuración curvilínea y torsiones en diferentes direcciones, lo que lo hace débil, poco manejable y propenso a romperse. Además, su estructura plana dificulta la reflexión de la luz y tiende a ser seco, lo que resulta en una mayor absorción de humedad del entorno y, por ende, un aumento de volumen^{1,11}.

Los términos «cabello europeo» y «cabello caucásico» se utilizan para describir el cabello ondulado a liso, mientras que «cabello asiático oriental» se refiere al cabello lacio y «cabello africano» se asocia con cabello rizado, afro o muy rizado. La curvatura del cabello ha sido estudiada desde diversas perspectivas. Antropológicamente, se sugiere que el cabello rizado puede ser un mecanismo evolutivo y adaptativo relacionado con la regulación de la temperatura del cuero cabelludo y la protección contra los rayos UV. Esta teoría se basa en la capacidad del cabello rizado para levantarse de la piel, proporcionando así protección y enfriamiento¹².

Desde el punto de vista médico, la forma de la fibra capilar está determinada por la morfogénesis del folículo piloso, donde los mecanismos de proliferación y diferenciación impulsan la formación de la fibra rizada y establecen las estructuras de soporte para mantener su curvatura⁹⁻¹². Varios genes, como el gen *VDR*, están asociados con la curvatura del cabello y pueden contribuir a su forma. Sin embargo, se necesita más investigación para comprender completamente la genética detrás de esta característica¹². Se han propuesto varias hipótesis para explicar la curvatura del cabello, incluida la influencia de los tratamientos de alisado y rizado permanente en los enlaces de disulfuro. Aunque estos enlaces están relacionados con la formación de la curvatura, su papel principal parece ser proporcionar soporte a la fibra capilar¹¹⁻¹³.

Aunque se ha avanzado en la comprensión de la biología del folículo piloso en las últimas décadas, aún quedan muchas preguntas sin respuesta sobre las causas subyacentes de la curvatura del cabello.

Se necesita más investigación para comprender completamente este proceso a nivel molecular y celular¹³.

Agentes alisadores físicos y térmicos

Peine caliente

El peine caliente fue un invento del francés Francois Marcel Grateau, como una herramienta para que las mujeres con cabello rizado y grueso lograran un aspecto fino y liso tradicionalmente modelado por mujeres egipcias históricas. Se proclama que el parisino revolucionó el peinado con este invento e introdujo las planchas calientes para rizar y ondular el cabello en Francia en 1872^{13,14}. Se cree que Elroy J. Duncan inventó y fabricó el primer peine caliente en EE.UU., gracias a la empresaria Madame C.J. Walker, quien lo popularizó combinando el peine caliente con aceite prensado. Es un alisado temporal, ya que produce hidrólisis de la queratina, cambiando los enlaces débiles de hidrógeno. La técnica inicial era la aplicación de una base de pomada de vaselina en el cabello, seguida de un alisado mediante un aparato de peinado metálico calentado. Con el paso del tiempo, el peine caliente dejó de usarse, por la implementación de nuevas tecnologías^{1,13,14}.

Secador de pelo y plancha

Esta técnica combina el alisado mecánico y térmico, son soluciones temporales que duran hasta el próximo lavado. El cabello necesita estar húmedo, para que se rompan los puentes de hidrógeno y se produzca la apertura transitoria de la estructura helicoidal del tallo, produciendo su relajación^{1,15}. El uso combinado del secador y la plancha deshidrata el cabello manteniéndolo lacio. Las altas temperaturas pueden desnaturalizar las proteínas de la fibra capilar, usualmente los secadores de pelo son más dañinos que el secado natural del cabello; no obstante, un estudio demostró que el uso del secador de pelo con un movimiento continuo a una distancia mínima de 15 cm del cabello podría ser menos dañino que el secado natural^{14,15}.

Agentes alisadores químicos

La fibra capilar se puede transformar mediante un alisado químico progresivo o permanente. En general, en los métodos de alisado progresivos se utilizan sustancias alcalinas y para los alisados permanentes sustancias ácidas^{1,5,16}.

ALISADORES ÁCIDOS

A principios de los años 2000 se introdujo una técnica conocida mundialmente como queratina brasileña, que ofrece una relajación y reducción electrostática del cabello, haciéndolo más manejable y acentuando su color y brillo. Su principal componente es el formaldehído, un producto químico orgánico conocido también como metanal, formalina, aldehído fórmico, oximetileno, metil aldehído y oxometano. El formaldehído es ampliamente utilizado por sus propiedades químicas y funciona como conservante en diversos productos de uso diario, con una concentración del 0.2 y del 5% como endurecedor de uñas^{5,16}. Aunque está prohibido por las agencias sanitarias mundiales, la aplicación de altos niveles de formaldehído es utilizada de manera popular en los procedimientos de alisado del cabello. El formaldehído se une a la molécula de queratina en los sitios de los puentes rotos de hidrógeno y agua, promoviendo la reticulación de las moléculas, alisando las cutículas y controlando la curvatura de la fibra capilar^{1,5,16}.

Los liberadores de formaldehído son compuestos químicos que, a altas temperaturas, liberan formaldehído como uno de sus productos finales, como el metanodiol, ácido timonácico y el ácido glioxílico, que aún no están autorizados por los organismos sanitarios mundiales. Estos liberadores se activan con el calor, normalmente de una plancha, lo que provoca la deshidratación de la molécula y la eventual formación de formaldehído, ácido glioxílico y glioxil cisteína. La plancha se aplica a una temperatura de 230 °C entre 15 y 20 veces sobre la misma hebra capilar, provocando la pérdida de proteínas y la degradación del cabello. A diferencia de los hidróxidos y tioles, se puede aplicar sobre el cabello previamente alisado o teñido^{1,5,16}.

El glutaraldehído es un dialdehído saturado que ha ganado amplia aceptación como desinfectante de alto nivel. Comercialmente se obtiene como una solución de pH ácido al 2, 25 o 50%, por lo que sus propiedades cambian de acuerdo con su concentración. Se ha utilizado como alisante desde la prohibición del formaldehído. Es un conservante relativamente común en cosmética y puede utilizarse en concentraciones de hasta el 0,2%^{5,16}.

Las empresas cosméticas han intentado desarrollar productos con nuevos ingredientes activos, no basados en formaldehído ni en ningún otro tipo de conservante. En 2011 se desarrolló la carbocisteína, un aminoácido di básico que reduce el volumen del cabello hasta en un 90%, lo hidrata y le aporta brillo. Se trata de sellar

la cutícula de las hebras, reconstruir la fibra capilar, reducir el encrespamiento y ayudar al crecimiento, pero si se hace gradualmente, da el efecto de alisado. Por ello, los estilistas utilizan este producto en procesos como el «sellado térmico» y la «hidratación profunda». Sin embargo, para que el producto actúe es indispensable un proceso de reordenación de los enlaces de cistina, que puede obtenerse con el uso de la plancha (altas temperaturas) o con ácido glioxílico^{5,16}.

ALISADORES ALCALINOS O RELAJANTES

Los agentes alisadores para el cabello son álcalis potentes como hidróxidos de metales, tales como hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio o hidróxido de guanidina, son sustancias químicas que se utilizan para romper los enlaces químicos de las cadenas proteicas de la fibra capilar, permitiendo una reestructuración de las cadenas para conseguir de esta forma un alisado del cabello^{1,2,16}.

Existen varios tipos de agentes relajantes:

- Relajantes con lejía. Está indicado para alisar cabellos extremadamente rizados, utilizan como base desrizante el hidróxido de sodio o en su defecto el hidróxido de potasio. Este tipo de alisantes actúa rompiendo los puentes de disulfuro en la corteza, lo que origina un ablandamiento e hinchamiento de las fibras. Aunque es más suave para el cuero cabelludo, deja residuos de minerales de calcio en el tallo del cabello, haciéndolo más seco, quebradizo y sin brillo^{1,2,16}.
- Relajantes sin lejía. Se usa el hidróxido de guanidina para romper los enlaces entre las cadenas proteicas de la queratina, mediante la lantionización, en este proceso 1/3 de los aminoácidos reaccionan con cistina y son reemplazados por lantionina, un análogo de la cistina que contiene un solo átomo de azufre y contribuye a darle más suavidad al cabello. El alto pH y la conversión de cistina en lantionina debilitan el tallo del cabello. En este caso, el efecto que se produce no es tan agresivo sobre el cabello y el cuero cabelludo^{1,2,16}.

El pH alcalino de los hidróxidos produce una inflación en el tallo del cabello, abre su cutícula y permite que entre el producto en la corteza asociada al planchado. Después de secar el pelo, se aplica un agente de pH ácido para neutralizar el proceso, remodelando el cabello en la nueva estructura deseada. Este proceso debe ser repetido cada 4-8 semanas^{1,2,16}.

- Relajantes a base de tioglicolatos. Este grupo está compuesto por el tioglicolato de amonio, tioglicolato de aminometilpropanol y el tioglicolato de etanolamina.

La sustancia desrizante más empleada es el tioglicolato amónico, que tiene un pH entre 9 y 9,3 y provoca la ruptura de los enlaces de sulfuro de los aminoácidos de cistina, junto con un ablandamiento de las fibras capilares. Su principal aplicación es para alisar cabellos lacios, rizados y ondulados. En este caso, es necesario lavar previamente el cabello antes de añadir la sustancia desrizante, el proceso se completa con la neutralización mediante el uso de un agente oxidante, generalmente el peróxido de hidrógeno. Cabe aclarar que con los relajantes descritos previamente, la aplicación del producto es en seco^{1,2,16}. Cuando las mismas técnicas no implican el uso de plancha térmica, se denomina relajación^{1,16}.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS QUÍMICOS

Efectos adversos sistémicos

En 2009, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) clasificó al formaldehído, también conocido como formol, como un carcinógeno en los seres humanos¹⁷⁻¹⁹. En respuesta a esta clasificación, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. (FDA) ha tomado medidas para abordar las preocupaciones sobre su uso en productos para el cabello. Aunque aún no se ha implementado una prohibición completa, la FDA ha propuesto regulaciones más estrictas para controlar la presencia de formaldehído en estos productos¹⁷⁻¹⁹.

Como alternativa al formaldehído, se ha recurrido al glutaraldehído como agente alisante. Aunque la mutagenicidad del glutaraldehído es similar a la del formaldehído, su potencia es de seis a ocho veces mayor en la producción de enlaces cruzados en el ADN y unas diez veces más intensa, lo que puede generar daños en los tejidos de la mucosa nasal tras su inhalación. Debido al potencial peligro para la salud que presentan los alisadores a base de formaldehídos, especialmente si se someten a altas temperaturas, este componente está clasificado como carcinógeno humano debido a su capacidad maligna para los sistemas respiratorio y hematológico¹⁶⁻²⁰.

Un estudio ha encontrado que los niños expuestos prenatalmente al formaldehído en el tercer trimestre de embarazo tenían mayores posibilidades de desarrollar el tumor de Wilms. Además, se ha identificado una relación entre el embarazo y la exposición materna a tintes y alisantes para el cabello con el desarrollo de leucemia en edades tempranas^{15,16-20}.

Adicionalmente, investigaciones recientes han observado que las mujeres que utilizan alisantes o relajantes para el cabello tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de útero. Sin embargo, estos resultados fueron obtenidos de una población específica y no se ha definido cuál producto podría ser la causa. Aproximadamente el 60% de las participantes que habían utilizado estos productos alisantes eran mujeres estadounidenses afroamericanas, y no se recopiló información sobre las marcas o ingredientes de los productos utilizados. Esto sugiere que los resultados son preliminares y se necesitan más estudios para validarlos¹⁸⁻²¹.

Se han realizado varios estudios para caracterizar la exposición al formaldehído de los trabajadores y clientes durante los tratamientos de alisado con queratina. Estos estudios han mostrado que los productos, incluso aquellos etiquetados como «sin formaldehído», tienen el potencial de producir concentraciones de formaldehído que superan los límites actuales de exposición ocupacional. Además, otros estudios han encontrado que el uso de herramientas térmicas, como las planchas para el cabello y tintes para el cabello, pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama y de ovario¹⁹⁻²¹.

En cuanto a los alisadores alcalinos, se ha evidenciado una disminución notable de la cistina en comparación con el cabello virgen, especialmente con los alisadores sin lejía. El uso de otras técnicas capilares junto con el alisado aumenta la vulnerabilidad al daño. Además, la combinación de alisado capilar con el uso de implantes capilares se ha asociado a zonas de alopecia permanente. La combinación de alisado con tintes para el cabello resultó en una mayor pérdida de proteínas, siendo la combinación con hidróxido de sodio la más agresiva. La mezcla de alisado con tioglicolato de amonio, decoloración y plancha resultó en cabellos con contornos irregulares, desprendimiento y deformación de la cutícula, y posible daño cortical. Aunque las diferentes etnias parecen tener diferentes susceptibilidades al alisado, el uso de agentes acondicionadores puede ayudar a minimizar el daño estructural. Sin embargo, a pesar de los efectos secundarios, muchas mujeres optan por alisar el cabello¹⁹⁻²¹.

Efectos adversos locales

El efecto adverso más común de los alisantes químicos es la pérdida de la capa hidrofóbica de ácidos grasos de la cutícula, que incluye el ácido 18-metil eicosanoico. Esta pérdida retarda el paso del agua a la fibra capilar y altera sus propiedades físicas, lo que

resulta en una disminución del brillo del cabello y lo vuelve más propenso a la electricidad estática y al encrespamiento inducido por la humedad. Otro efecto adverso local es la ruptura y reordenamiento de los enlaces disulfuro. Los tratamientos térmicos pueden descomponer los residuos de triptófano en productos de oxidación tipo quinurenina, lo que causa un aspecto amarillento en el cabello blanco y oscurecimiento en el cabello decolorado. Aunque el cabello puede parecer más manejable después del alisado térmico con la adición de productos lipídicos, la realidad es que después del champú y la eliminación de los lípidos, el cabello se seca, exponiendo a los daños causados por el calor¹⁶⁻²¹.

Las sustancias químicas ácidas, como el formaldehído, pueden aumentar la distancia y la apertura de las escamas de la cutícula, así como generar irregularidades en sus bordes, fisuras y un levantamiento severo de la cutícula con exposición del córtex, lo que daña la fibra capilar. Aunque el formaldehído puede mejorar la apariencia macroscópica del cabello, proporcionándole brillo, a nivel microscópico se observan irregularidades en la cutícula, una disminución de la resistencia a la ruptura, cambio de color del cabello y tricoptilosis. En el cuero cabelludo pueden surgir casos de descamación, dolor, atrofia y eccema de contacto. Además, los informes en la literatura médica pueden subestimar estos efectos, ya que los usuarios a menudo los consideran normales. Se han reportado quemaduras y casos severos de eccema de contacto con infección secundaria. Las consecuencias a largo plazo de la inflamación aguda pueden estar relacionadas con alopecias cicatriciales. Además, se ha descrito alopecia irreversible y se ha asociado el alisado del cabello con alopecia cicatricial centrífuga, así como un mayor riesgo de alopecia por tracción, especialmente si se asocia con trenzas. La tricurrexia nodosa proximal generalizada también se ha visto asociada con el alisado del cabello¹⁶⁻²².

Conclusiones

El cabello es un elemento de la apariencia externa de los seres humanos, y su importancia trasciende en los conceptos de belleza de todas las culturas del mundo. Los productos de alisado son productos químicos para cambiar los patrones de rizado del cabello. El mantenimiento del cabello natural suele ser más laborioso que un cabello relajado o alisado y en ausencia de cuidados capilares óptimos, provoca graves daños en la fibra capilar. No obstante, en la literatura se

reportan alteraciones en el tallo piloso, cuero cabelludo y hasta repercusiones sistémicas secundarias a los productos químicos utilizados para el alisado o relajación del cabello. Los profesionales de la salud, especialmente los dermatólogos, deben conocer las particularidades de las distintas técnicas de alisado y los posibles riesgos de salud que conllevan y así orientar a los pacientes para no poner en riesgo su seguridad. Los estilistas y sus clientes deben conocer los riesgos y beneficios de estos tratamientos químicos.

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Barreto T, Weffort F, Frattini S, Pinto G, Damasco P, Melo D. Straight to the point: what do we know so far on hair straightening? *Skin Appendage Disord.* 2021;7:265-71.
2. de Sá Dias TC, Baby AR, Kaneko TM, Robles Velasco MV. Relaxing/straightening of Afro-ethnic hair: historical overview. *J Cosmet Dermatol.* 2007;6:2-5.
3. Mayans C. Pelucas, tintes y extensiones en el antiguo Egipto [Internet]. *National Geographic, Historia*; 3 de marzo de 2021 [consultado 10 de marzo de 2024]. Disponible en: https://historia.nationalgeographic.com.es/a/pelucas-tintes-y-extensiones-antiguo-egipto_16411
4. Richardson V, Agidi AT, Eaddy ER, Davis LS. Ten pearls every dermatologist should know about the appropriate use of relaxers. *J Cosmet Dermatol.* 2017;16:9-11.
5. Gavazzoni Dias MFR. Hair cosmetics: an overview. *Int J Trichology.* 2015;7:2-15.

6. Yang FC, Zhang Y, Rheinstädter MC. The structure of people's hair. *PeerJ*. 2014;2:e619.
7. Miranda-Vilela AL, Botelho AJ, Muehlmann LA. An overview of chemical straightening of human hair: technical aspects, potential risks to hair fibre and health and legal issues. *Int J Cosmet Sci*. 2014;36:2-11.
8. Dias MFRG, Loures AF, Ekelem C. Hair cosmetics for the hair loss patient. *Indian J Plast Surg*. 2021;54:507-13.
9. Jones LN, Rivett DE. The role of 18-methyleicosanoic acid in the structure and formation of mammalian hair fibres. *Micron*. 1997;28:469-85.
10. Mirmirani P, Huang KP, Price VH. A practical, algorithmic approach to diagnosing hair shaft disorders: A practical, algorithmic approach to diagnosing hair shaft disorders. *Int J Dermatol*. 2011;50:1-12.
11. Jackson AJ, Price VH. How to diagnose hair loss. *Dermatol Clin*. 2013;31:21-8.
12. Kharin A, Varghese B, Verhagen R, Uzunbajakava N. Optical properties of the medulla and the cortex of human scalp hair. *J Biomed Opt*. 2009;14:024035.
13. Cloete E, Khumalo NP, Ngoepe MN. The what, why and how of curly hair: a review. *Proc Math Phys Eng Sci*. 2019;475:20190516.
14. Bernard BA. The hair follicle enigma. *Exp Dermatol*. 2017;26:472-7.
15. Wiki T. Peine caliente [Internet]. *Hmong.es* [consultado el 25 de febrero de 2023]. Disponible en: https://hmong.es/wiki/Hot_comb
16. Lee Y, Kim Y-D, Hyun H-J, Pi L-Q, Jin X, Lee W-S. Hair shaft damage from heat and drying time of hair dryer. *Ann Dermatol*. 2011;23:455-62.
17. Hatsbach de Paula JN, Basílio FMA, Mulinari-Brenner FA. Effects of chemical straighteners on the hair shaft and scalp. *An Bras Dermatol*. 2022;97:193-203.
18. Formaldehyde and cancer risk [Internet]. American Cancer Society, Cancer.org [consultado el 10 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/risk-prevention/chemicals/formaldehyde.html>
19. El formaldehído en productos para suavizar el cabello: lo que debe saber [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; 25 de octubre de 2023 [consultado el 10 de marzo de 2024]. <https://www.fda.gov/consumers/articulos-para-el-consumidor-en-espanol/el-formaldehido-en-productos-para-suavizar-el-cabello-lo-que-debe-saber>
20. Pexe ME, Marcante A, Luz MS, Fernandes PHM, Neto FC, Sato APS, et al. Hairdressers are exposed to high concentrations of formaldehyde during the hair straightening procedure. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019;26:27319-29.
21. Pierce JS, Abelman A, Spicer LJ, Adams RE, Glynn ME, Neier K, et al. Characterization of formaldehyde exposure resulting from the use of four professional hair straightening products. *J Occup Environ Hyg*. 2011;8: 686-99.
22. Chang C-J, O'Brien KM, Keil AP, Gaston SA, Jackson CL, Sandler DP, et al. Use of straighteners and other hair products and incident uterine cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2022;114:1636-45.

Trampas extracelulares de neutrófilos y dermatología

Neutrophil extracellular traps and dermatology

Arianny Silva-Sira*, María G. Uzcátegui, Ana M. Sáenz y Elizabeth Ball

Cátedra-Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela

Resumen

Los neutrófilos constituyen la primera línea de defensa del organismo, son las células centinela ante los focos de infección o inflamación. Los mecanismos microbicidas conocidos son: desgranulación, fagocitosis, generación de especies reactivas de oxígeno y secreción de citocinas. En el año 2004 se describió la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs, por su acrónimo en inglés). Estas están compuestas por ADN y gránulos con potentes propiedades citotóxicas e inflamatorias, capaces de inmovilizar y eliminar diferentes microorganismos. Estos efectos positivos sobre el control de patógenos se ven contrarrestados por su comportamiento proinflamatorio y deletéreo en diversas enfermedades. La formación o eliminación aberrante de trampas se ha asociado a la externalización de autoantígenos modificados en la sangre periférica y en los tejidos, por lo que se han implicado en la patogénesis de enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias. En dermatología se han descrito en patologías como lupus eritematoso cutáneo, psoriasis, dermatosis neutrofílicas y algunas reacciones adversas graves a fármacos. Los avances en el conocimiento de este nuevo mecanismo de acción de los neutrófilos mediante la generación de NETs permitirán el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas específicas.

Palabras clave: Neutrófilos. Trampas extracelulares de neutrófilos. NETs. ETosis. Autoinmunidad. Terapias anti-NET.

Abstract

Neutrophils constitute the first line of defense of the organism, acting as sentinels toward sources of infection or inflammation. Their known microbicidal mechanisms are degranulation, phagocytosis, generation of reactive oxygen species and cytokine secretion. In 2004, the formation of neutrophil extracellular traps (NETs) was described. These are composed of DNA and granules with potent cytotoxic and inflammatory properties, capable of immobilizing and eliminating different microorganisms. These positive effects of pathogen control are counteracted by their proinflammatory and deleterious behavior in various diseases. Aberrant formation or elimination of traps has been associated with the externalization of modified self-antigens in peripheral blood and tissues, thus they have been implicated in the pathogenesis of autoimmune and autoinflammatory diseases. In dermatology, they have been described in cutaneous lupus erythematosus, psoriasis, neutrophilic dermatoses and some severe adverse drug reactions. Advances in the understanding of this newly described role of neutrophils through NET generation will allow the development of new specific therapeutic strategies.

Keywords: Neutrophils. Neutrophil extracellular traps. NETs. ETosis. Autoimmunity. Anti-NETs therapies.

*Correspondencia:

Arianny Silva-Sira
E-mail: aryss07@gmail.com

Fecha de recepción: 06-02-2024

Fecha de aceptación: 22-07-2024

DOI: 10.24875/MCUT.24000013

Disponible en internet: 02-10-2024

Med Cutan Iber Lat Am. 2024;52(3):90-101

www.MedicinaCutaneaILA.com

0210-5187/© 2024 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs, *neutrophil extracellular traps*) son el resultado de la liberación extracelular de cromatina nuclear asociada a diferentes gránulos proteicos con propiedades citotóxicas. Representan un arma de defensa contra microorganismos en el medio extracelular y aunque tienen la ventaja de actuar como antimicrobianos para proteger contra infecciones, la formación exagerada de trampas o una eliminación inadecuada puede ser una problemática, ya que sus componentes nucleares y/o citoplásmicos pueden inducir inflamación estéril y respuestas autoinmunitarias, lo que conduce a diversas enfermedades de la piel.

Neutrófilos

Los neutrófilos, o leucocitos polimorfonucleares (PMN), conforman la primera línea de defensa del organismo y representan alrededor del 50 a 70% de los leucocitos circulantes. Poseen un núcleo multilobulado de cromatina compacta y un citoplasma enriquecido con gránulos y vesículas secretoras que contienen abundantes enzimas líticas y péptidos antimicrobianos con capacidad de captación y eliminación de patógenos^{1,2}. Ejercen sus funciones a nivel tisular y se mantienen en equilibrio entre su producción en la médula ósea y eliminación por macrófagos mediante fagocitosis³.

Se originan mediante la granulopoyesis a partir de una célula madre hematopoyética que se diferencia en células progenitoras multipotentes y posteriormente monocitarios granulocíticos (GMP). Éstos progenitores bajo el control del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), actúan sobre los mieloblastos que atraviesan diferentes etapas de maduración (promielocito, mielocito, metamielocito y célula en banda), finalizando en el neutrófilo maduro^{1,4,5} (Fig. 1), que en ausencia de inflamación se almacenan en la médula ósea, bazo, hígado, pulmón, etc. En sangre periférica tienen una vida media corta de 6-8 horas aproximadamente, podrían llegar hasta 5 días de vida útil aproximadamente^{1,5}. Además, durante la granulopoyesis se forman los gránulos en orden secuencial que según su contenido proteico se dividen en: primarios (azurófilos), secundarios (específicos), terciarios (gelatinasa) y las vesículas secretoras y gránulos de ficolina 1 contenidos solo en neutrófilos maduros^{4,6} (Tabla 1).

Heterogeneidad de los neutrófilos

Las poblaciones de neutrófilos son heterogéneas, con múltiples fenotipos y estados funcionales, particularmente

en inflamación crónica, autoinmunidad y cáncer. Mediante centrifugación de una muestra de sangre, los leucocitos se separan según su gradiente de densidad. Los PMN que se depositan sobre los eritrocitos son los neutrófilos de densidad normal (NDN) y están separados de las células mononucleares de la sangre periférica (PBMC), que flotan en la zona superior, en la interfaz entre el plasma y las capas de Ficoll-Paque (medio para separación celular)^{6,7}. Dentro de las PBMC se encuentran los neutrófilos de baja densidad (LDN, *low-density neutrophils*), siendo esta una población heterogénea de neutrófilos inmaduros y maduros; donde el subconjunto inmaduro puede resultar del aumento de la granulopoyesis en la inflamación aguda, mientras que el maduro puede surgir de NDN activados o precursores de neutrófilos aberrantes⁷⁻⁹ (Fig. 2A).

Estos LDN presentan un fenotipo proinflamatorio caracterizado por una mayor síntesis de citocinas e interferón de tipo 1 (IFN-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), especies reactivas de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*) mitocondriales, mayor capacidad para formar NETs que externalizan ácidos nucleicos modificados y una mayor capacidad para dañar la vasculatura, contribuyendo en la patogénesis de varias enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmunitario como el lupus eritematoso sistémico (LES) o la psoriasis, existiendo una relación directa entre la cantidad de LDN y la gravedad de estos trastornos inmunitarios^{7,9,10} (Fig. 2B).

Cascada de adhesión y migración leucocitaria

Cuando los patógenos ingresan a una herida o durante un proceso inflamatorio, los macrófagos liberan citocinas y quimiocinas (TNF- α e interleucina 1 [IL-1]) que transmiten señales químicas a los neutrófilos, estimulándolos y activando la cascada de adhesión leucocitaria. Las células endoteliales locales aumentan su permeabilidad y expresan receptores de adhesión (E-selectinas y P-selectinas), permitiendo el reclutamiento de neutrófilos circulantes. Posteriormente se activan las integrinas de adherencia firme como moléculas de adhesión intercelular 1 y 2 (ICAM-1 e ICAM-2), e integrinas que permiten al neutrófilo introducirse entre las células endoteliales logrando extravasarse, y mediante la enzima metaloproteínasa de matriz 9 (MMP-9) atraviesa la membrana basal y entra a los tejidos subendoteliales (diapédesis), migrando al foco infeccioso^{1,4}. Aunque las implicaciones funcionales aún no están claras, algunos neutrófilos pueden alejarse de

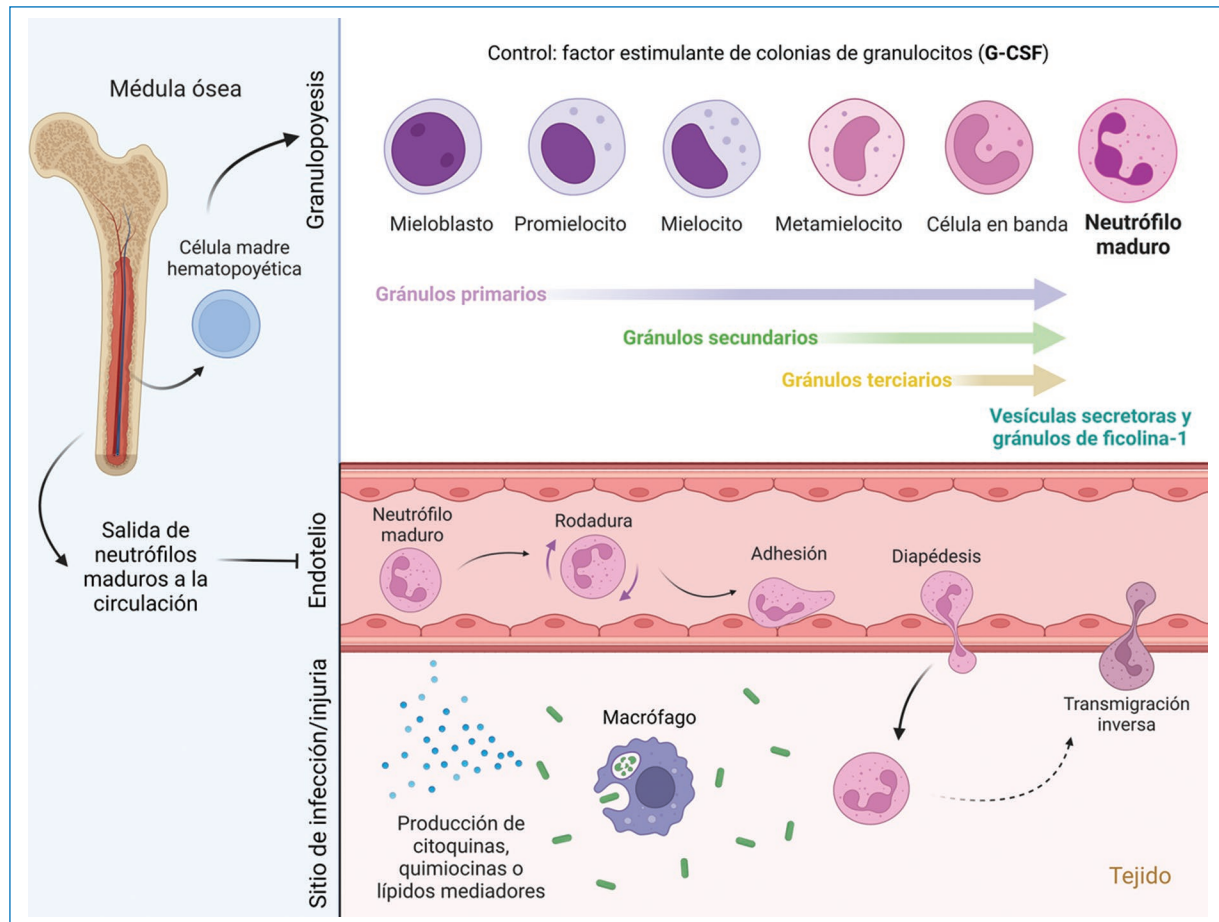


Figura 1. Proceso de granulopoyesis y cascada de adhesión y migración leucocitaria. Posterior a la diferenciación progresiva de los neutrófilos y formación secuencial de gránulos que le confieren sus funciones efectoras, los leucocitos polimorfonucleares maduros salen de la médula ósea a la circulación, donde al detectar cualquier quimioatrayente se activan y migran mediante varios pasos, hasta el lugar de la infección o lesión. A su vez, estos pueden regresar a la circulación mediante trans migración inversa (*creado con BioRender.com*).

Tabla 1. Gránulos de neutrófilos y funciones

Tipo de gránulos	Proteínas contenidas	Funciones
Primarios, azurofílico o peroxidasa positiva	Mieloperoxidasa, elastasa de neutrófilo, catepsina G, proteinasa 3, lisozimas, serina proteasa de neutrófilos 4, α -defensinas, azurocidina	Actividad antimicrobiana Involucradas en la NETosis Degradación de la matriz extracelular
Secundarios o específicos	Colagenasa, lactoferrina, LL-37 (catelicidina), β 2-microglobulina, haptoglobina, pentraxina-3, SLPI, flavocitocromo b, citocromo b558 (componente unido a la membrana de la NADPH oxidasa)	Migración, actividad antimicrobiana Lactoferrina, papel clave en NETosis
Terciarios o gelatinasas	Metaloproteasa de matriz o gelatinasa, arginasa 1, ficolina 1, receptores de superficie Mac-1, lipocalina	Exocitosis Remodelación de la MEC, migración al tejido
Vesículas secretoras	Fosfatasa alcalina, actina	Reclutamiento de neutrófilos (etapas tempranas de la respuesta inflamatoria)
Ficolina 1	Actina y vanina-2	Migración y adhesión

NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; NETs: trampas extracelulares de neutrófilos; SLPI: inhibidor de la proteinasa leucocitaria secretora.
Adaptada de McKenna et al., 2021⁶.

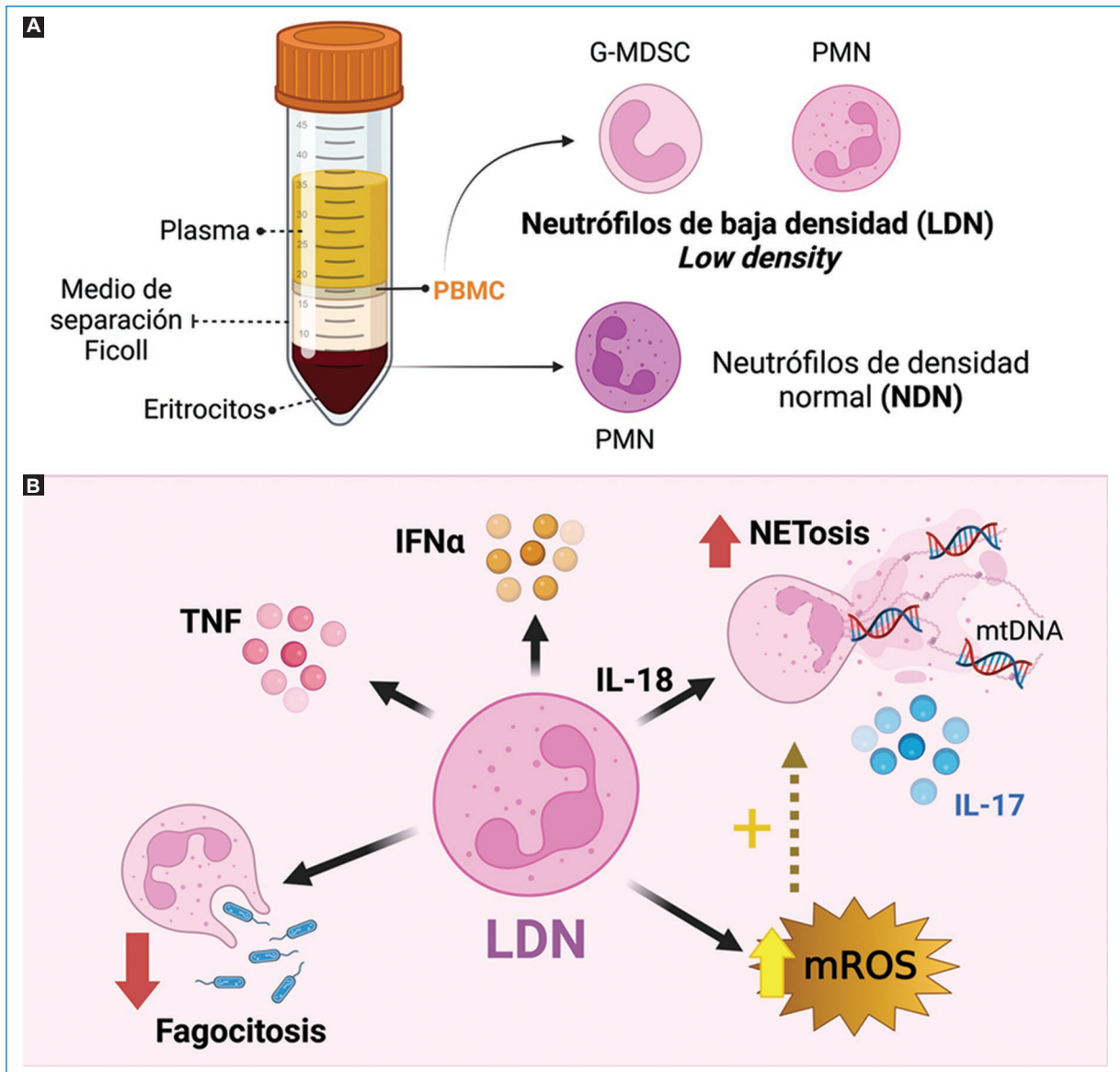


Figura 2. Heterogeneidad de neutrófilos. **A:** posterior a la centrifugación, los leucocitos se separan según el gradiente de densidad. En la parte superior se separan las menos densas, células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y entre ellas se encuentran los LDN, que comprenden células supresoras granulocíticas derivadas de los mieloides (G-MDSC) y PMN con propiedades inmunosupresoras. **B:** propiedades de LDN (creado con BioRender.com). ADNmt: ADN mitocondrial; IL: interleucina; IFN- α : interferón alfa; TNF: factor de necrosis tumoral.

los sitios de inflamación mediante la trans migración inversa o reversa (rTEM), colaborando con la resolución de la inflamación, pero presentan una mayor capacidad para producir ROS y además pueden viajar a otros órganos y promover daño tisular^{1,10} (Fig. 1, recuadro inferior).

Una vez en los tejidos, los neutrófilos ejercen diferentes funciones, como la liberación al entorno del contenido de los gránulos de forma secuencial (desgranulación)

o mediante la fusión con los fagosomas; ensamblaje del complejo enzimático nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa (NOX) y producción de grandes cantidades de ROS, que son muy tóxicas para muchos microorganismos. Liberación de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β) y quimiocinas (IL-8) para reclutar otras células inmunitarias y maximizar la respuesta inmunitaria. También pueden ingerir un microorganismo en una vacuola fagocítica (fagolisosoma), destruyéndolo.

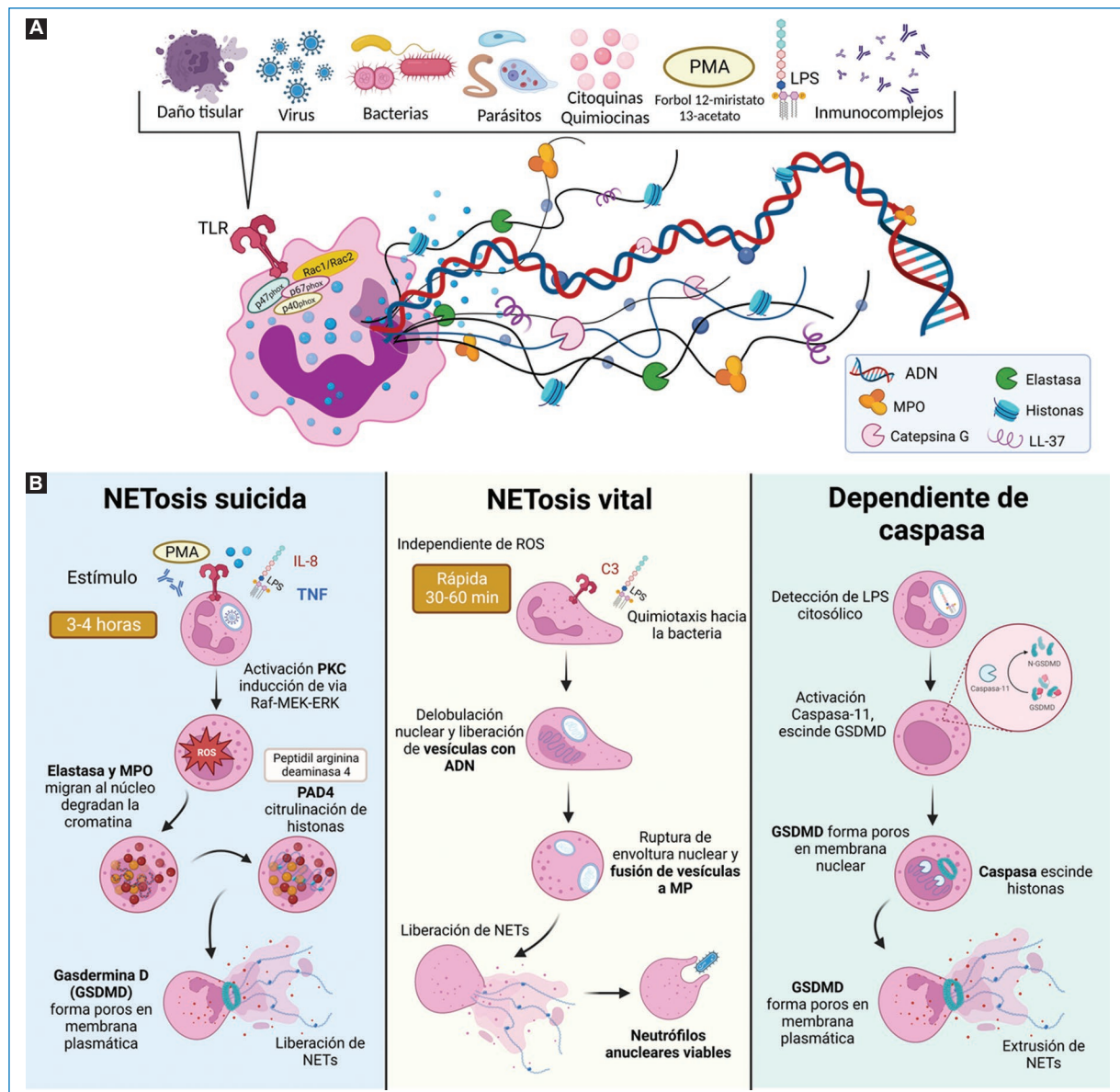


Figura 3. NETs y mecanismos de formación. **A:** diferentes estímulos para la formación de NETs. **B:** mecanismos probables de formación de NETs (creado con BioRender.com). NETs: trampas extracelulares de neutrófilos; MP: membrana plasmática; PAD4: peptidil arginina deiminasa-4; PKC: proteína cinasa C; PMA: forbol 12-miristato 13-acetato.

Se ha descrito recientemente la liberación de NETs al espacio extracelular cuando el microorganismo es muy grande y no puede ser ingerida^{1,4-6}.

Trampas extracelulares de neutrófilos

Este mecanismo consiste en el despliegue y liberación de cromatina modificada decorada con proteínas granulares, núcleo y citoplasma^{11,12} (Fig. 3A). En 1958, Hirsch describió por primera vez la capacidad bactericida

de las histonas (principal componente proteico de la cromatina), pero sin lograr explicar cómo esta proteína intranuclear lograba hacer contacto con los microorganismos¹³. En 1975, Anker et al. describieron la capacidad de los leucocitos de liberar ADN *in vitro* de forma espontánea y repetida, manteniendo la síntesis de nuevo ADN sin disminuir su viabilidad¹⁴.

Durante varias décadas se pensó que los neutrófilos morían principalmente por apoptosis, necrosis y necroptosis, pero en 1996 Takei et al. observaron mediante

microscopia electrónica que los neutrófilos tratados con un potente activador (forbol 12-miristato 13-acetato [PMA]) presentaban cambios morfológicos atípicos de apoptosis o necrosis, describiendo la secuencia de eventos involucrados en la formación de NETs. Estas células morían al descondensar su cromatina, disolviendo la membrana nuclear y liberando cromatina recubierta con proteínas granulares¹⁵; hallazgos confirmados por Brinkman et al. en el año 2004, introduciendo formalmente el término «trampas extracelulares de neutrófilos», al evidenciar mediante microscopia electrónica y confocal la extrusión de estructuras fibrosas que contenían ADN proveniente de neutrófilos activados, recubiertas de proteínas sintetizadas en los gránulos e histonas, con capacidad de secuestro y muerte bacteriana¹⁶.

Como al inicio se relacionó la liberación de NETs con la muerte de los neutrófilos, el proceso se denominó NETosis, pero actualmente la liberación de cromatina también se ha identificado en otras células inmunitarias (eosinófilos, basófilos, mastocitos, linfocitos, monocitos, macrófagos y células dendríticas), de modo que este proceso ahora se conoce como ETosis^{12,17}.

Mecanismo de formación

Las NETs se forman posterior a la activación de la célula por el reconocimiento de diferentes estímulos, entre ellos productos microbianos como lipopolisacáridos (LPS), elementos fúngicos y por desencadenantes no infecciosos como inmunocomplejos, cristales de urato monosódico y óxido nítrico^{5,18} (Fig. 3A). Aunque no se comprende por completo, se han descrito al menos tres mecanismos probables de formación de NETs, que se exponen a continuación.

NETosis SUICIDA

Es la forma clásica y más ampliamente caracterizada, dura unas 3-4 horas y termina en la muerte celular. Este mecanismo es estimulado por el PMA, *N*-formilmetionil-leucil-fenilalanina (fMLP), LPS, TNF- α , IL-8 (CXCL8) y óxido nítrico (NO) que activa la proteína cinasa C (PKC), que a su vez fosforila la cinasa RAF, activando la vía RAF-MEK-ERK y fosforila el complejo NOX, que genera la producción de ROS. Además, promueven la activación y traslocación de serinoproteasas: mieloperoxidasa (MPO) y la elastasa de neutrófilos (NE, *neutrophil elastase*) de los gránulos al citoplasma, difundiendo de forma pasiva a través de los poros nucleares^{11,17-19} (Fig. 3B).

La descondensación de la cromatina se logra mediante degradación de las histonas por actividad de NE potenciada por la MPO y citrulinación de estas por la peptidil arginina desaminasa 4 (PAD4) dependiente de calcio, que debilita la conexión de las histonas con la cromatina, y degrada ésta última. Tras la destrucción de las membranas nucleares y granulares con la participación de la proteína formadora de poros gasdermina D (GSDMD), se produce la unión electrostática del contenido de los gránulos a la cromatina descondensada y aproximadamente a los 220 minutos, se generan poros en la membrana citoplasmática por la GSDMD por donde se libera la trampa de ADN unido a proteínas con actividad microbicida al espacio extracelular^{12,17,18} (Fig. 3 B).

NETosis VITAL

Es un proceso dinámico que ocurre en 30 a 60 minutos, en respuesta a las infecciones por bacterias grampositivas y gramnegativas con estimulación del receptor tipo *toll* 2 (TLR-2, *toll-like receptor*) o del complemento 3 (C3) para evitar la diseminación bacteriana, manteniendo intacta la membrana del neutrófilo y funciones de fagocitosis y quimiotaxis. Es independiente de la producción de ROS, con liberación de vesículas desde la envoltura nuclear hacia el espacio extracelular, donde se lisan y forman NETs. Por otra vía dependiente de ROS, los neutrófilos viables liberan NETs de ADN mitocondrial (ADNmt) en respuesta al factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), LPS y C5a^{12,17,19} (Fig. 3 B).

NETosis DEPENDIENTE DE CASPASAS

Inicia mediante activación de la caspasa 11 por estimulación de LPS citosólicos y bacterias gramnegativas; luego se escinde la GSDMD, dando lugar a la formación de un poro en la membrana nuclear que permite la entrada de la caspasa 11 y la escisión de las histonas con relajación de la cromatina que sale de la célula a través de un poro en la membrana plasmática generado por la GSDMD¹⁷ (Fig. 3B).

Efectos beneficiosos de las NETs

Actúan como bactericidas contra bacterias gramnegativas (aerobias: *Shigella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae*) y grampositivas (aerobias, *Staphylococcus albus* y *Staphylococcus aureus*, y

anaerobias, *Propionibacterium* spp.); así como algunos hongos (*Candida* spp. o *Aspergillus* spp.). Estos últimos inducen la NETosis por medio del reconocimiento del β -glucano en las hifas por parte de los componentes de la membrana extracelular (MEC) o la activación de la NOX¹⁸. En dermatofitosis por *Trichophyton rubrum* se forman NETs mediante la producción de ROS²⁰. Ante infecciones parasitarias por *Plasmodium falciparum* y *Toxoplasma gondii*, se produce formación de NETs dependientes de la vía MEK-ERK, limitando la diseminación de los parásitos. Frente a *Leishmania* spp., las histonas limitan su replicación, junto con otros compuestos asociados a las NETs (NE, MPO y colagenasa)^{18,21}.

En la resolución de la inflamación y reparación de tejidos, las NETs estimulan la cicatrización de heridas y regulan la angiogénesis, con posibles efectos en la homeostasis de la piel^{10,22}.

Efectos deletéreos de las NETs

Pueden contribuir a la patogenia de enfermedades como la diabetes, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y enfermedades cardíacas. Ante infecciones virales (influenza, VIH, coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave [SARS-CoV-2] y el virus sincitial respiratorio), se produce reclutamiento excesivo de neutrófilos que estimulan a los TLR-4, 7 y 8 y liberan ROS, con producción de NETs de mayor tamaño que potencian la apoptosis celular y alveolar, exacerbando la enfermedad¹⁸. También se ha descrito la presencia de neutrófilos asociados a tumores (TAN, por su acrónimo en inglés), que contribuyen a la diseminación del cáncer por un efecto prometastático al potenciar las funciones mitocondriales de estas células malignas, que a su vez liberan IL-8 y G-CSF induciendo mayor NETosis. Por último, la formación de NETs en la circulación favorece la coagulación, oclusión vascular y trombosis^{5,17,18,21,23}.

NETs y autoinmunidad

Al finalizar el proceso infeccioso, la limpieza de los desechos celulares y NETs es vital. La degradación de las NETs inicia con la participación de la desoxirribonucleasa (DNasa) I, y los restos son endocitados y lisados por los macrófagos, lo cuales liberan mediadores lipídicos prerresolutivos que autolimitan la inflamación aguda y restauran la homeostasis tisular^{12,23}. Sin embargo, la formación inadecuada de NETs (NETosis aberrante), por defectos de las

enzimas DNasa o depuración inadecuada por parte de los macrófagos, puede conducir a la inflamación crónica, daño tisular y fallo orgánico^{17,22}.

El contenido de las NETs representa una fuente de alarminas y autoantígenos modificados, que al quedar expuestos en un microambiente inflamatorio son reconocidos por el sistema inmunitario, iniciando una respuesta autoinmune en individuos predispuestos^{17,24}.

Las NETs pueden condicionar a las células T a responder a los antígenos con mayor eficacia y desencadenar la producción de anticuerpos por parte de las células B de memoria autorreactivas. También estimulan las células dendríticas plasmocitoides (CDp) a producir niveles elevados de IFN-1 mediante la estimulación de los TLR, este IFN-1 prepara a los neutrófilos para que respondan de forma intensificada a la estimulación de los complejos inmunitarios (CI). Además, activan fibroblastos residentes en el tejido con capacidad de atraer células presentadoras de antígeno y la activación de células T específicas dando como resultado un ciclo de retroalimentación positiva^{5,10}.

NETs y las enfermedades de la piel

Lupus eritematoso sistémico

En el LES existe producción de autoanticuerpos contra antígenos nucleares y desregulación de la señalización del IFN-1, que se asocia con la afectación cutánea y la infiltración de neutrófilos y NETs en la piel^{10,25}. Los neutrófilos de pacientes con lupus presentan múltiples anomalías fenotípicas y funcionales, particularmente los LDN, que son más proinflamatorios, con mayor capacidad de red dependiente de la producción de mROS que se desencadena por los CI de ribonucleoproteína (CI RNP). El aumento de la síntesis de mROS promueve la oxidación de los ácidos nucleicos genómicos y mitocondriales que se exteriorizan en las NETs, que, en conjunto con los queratinocitos apoptóticos promueven la activación de los TLR endosómicos en CDp, con la regulación positiva de la síntesis de IFN-1 y posterior respuesta interferogénica en células diana. También los LDN aumentan la formación de NETs en las lesiones de lupus eritematoso cutáneo (LEC)^{7,9}, en respuesta a la radiación UVB e interacción con los componentes locales de la piel; además contienen MMP-9, que daña el endotelio y promueve el daño vascular. Así mismo las NETs pueden modular la función de otras células inmunitarias y tisulares residentes, como los fibroblastos, perpetuando la vasculopatía y el daño tisular^{7,10,26}.

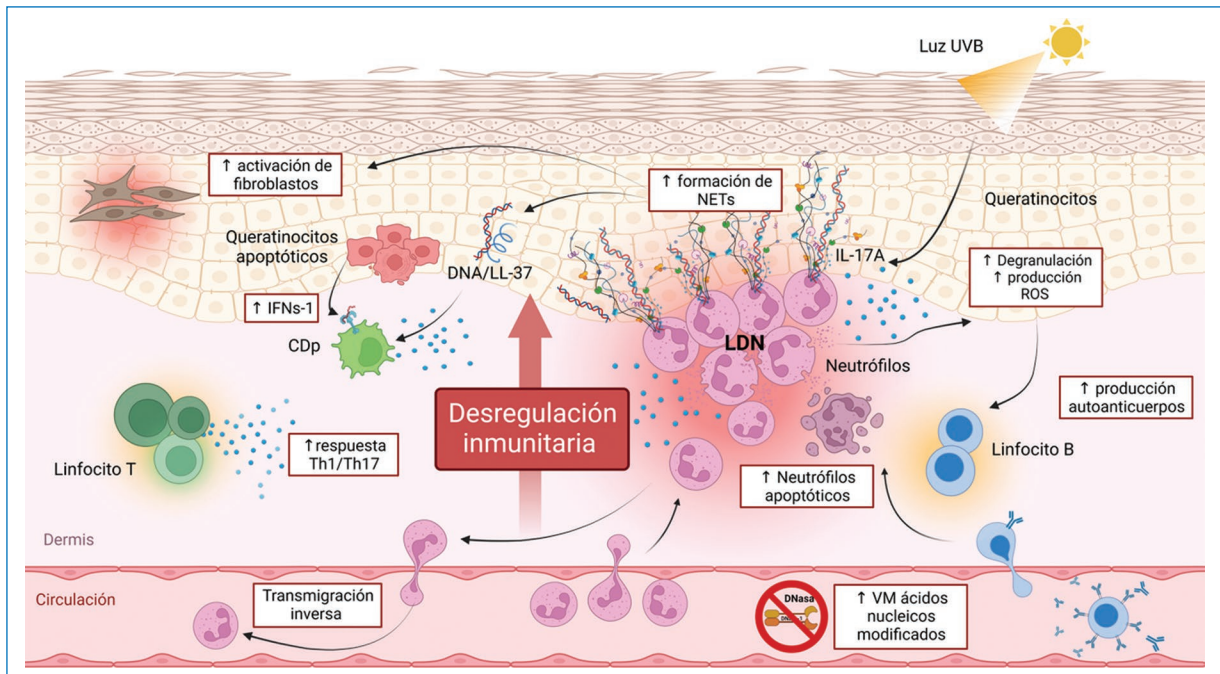


Figura 4. Trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) en lupus eritematoso cutáneo. Los neutrófilos de baja densidad (LDN) están predispuestos para la formación de NETs en la piel lesionada, que puede verse exacerbada por la exposición a luz UVB y la interacción con los componentes de la piel. Junto con los queratinocitos dañados, las NETs constituyen una fuente adicional de ácidos nucleicos modificados que pueden promover la activación de los receptores tipo *toll* (TLR) endosomales en las células dendríticas plasmocitoides (CDp) y la regulación al alza de la síntesis de interferón 1 (IFN-1). Activan los fibroblastos residentes perpetuando el daño tisular. Algunos neutrófilos pueden transitar hacia el riñón por transmigración inversa y exacerbar la enfermedad sistémica (*adaptada de Nakabo et al, 2022¹⁰; creada con BioRender.com*). Th: linfocito T colaborador; VM: vida media.

La exposición a la radiación UVB promueve mayor infiltración de neutrófilos en la piel que pueden viajar hacia el riñón por transmigración inversa y exacerbar la enfermedad sistémica^{10,26}. Se ha descrito alteraciones en la depuración de las NETs por parte de las endonucleasas séricas en asociación con la presencia de inhibidores de la DNasa 1, aumentando la vida media de los ácidos nucleicos modificados con mayor desregulación inmunitaria^{10,27} (Fig. 4).

Psoriasis

Actualmente se sugiere que en la patogenia de la enfermedad existe una desregulación de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, con interacciones entre neutrófilos, queratinocitos, macrófagos y CD, desempeñando importantes funciones patogénicas²⁸⁻³⁰. En fases iniciales, los neutrófilos circulantes son atraídos a las áreas subcórneas por la acción de quimioatrayentes (CXCL16, leucotrieno B4 y ligandos CXCR2) producidos

por los queratinocitos activados y células inmunitarias¹⁰ (Fig. 5A).

Mediante NETs, la proteasa NE induce la proliferación de queratinocitos, la catepsina G puede contribuir a la inflamación local al activar la IL-36, mientras que la proteinasa 3 (PR3) puede escindir proformas inactivas de la alarmina LL-37 (catelicidina) producida por los queratinocitos, participando como un autoantígeno. Otros efectos en la desregulación inmunitaria, la proliferación de queratinocitos y la angiogénesis se deben al aumento en la producción de ROS por parte de los LDN y NETs, así como su implicación en la secreción exacerbada de IL-17 y mediadores inflamatorios, incrementando la cantidad de neutrófilos, que tienen la capacidad de promover el daño vascular^{7,10,28}.

La presencia de NETs tanto a nivel sistémico como en la piel lesionada se correlaciona con la actividad de la enfermedad, y representa una potente fuente de autoantígenos. Los NETs activan sinérgicamente los TLR-4 y el receptor de IL-36 (IL-36R) en los queratinocitos, para

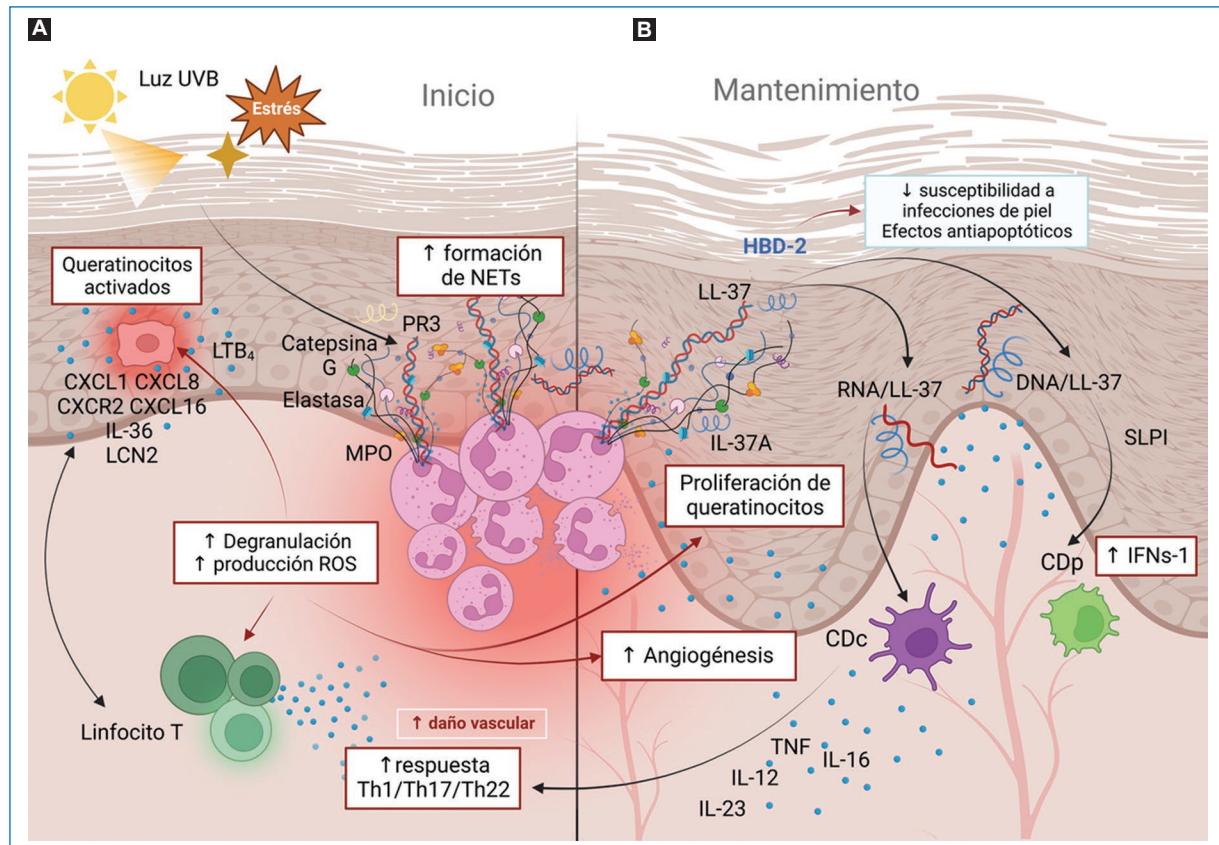


Figura 5. NETs en psoriasis. **A:** los neutrófilos circulantes son atraídos a las áreas subcórneas por diferentes quimioatrayentes producidos por los queratinocitos activados y varias células inmunitarias. La producción mejorada de ROS por parte de los neutrófilos contribuye a la disregulación inmunitaria, proliferación de queratinocitos y la angiogénesis. Las NETs activan sinérgicamente al TLR-4 y el IL-36R en los queratinocitos para secretar el quimioatrayente de neutrófilos LCN2, lo que potencia un círculo vicioso de respuestas inflamatorias. **B:** también inducen la producción de IFN-1 por parte de CDp, que reconocen el complejo ADN/LL-37 (creado con BioRender.com). CDp: células dendríticas plasmocitoides; HBD-2: β-defensina 2 humana 2; IFN-1: interferón 1; IL: interleucina; IL-36R: receptor de la interleucina 36; LCN2: lipocalina 2; LTB₄: leucotrieno B₄; NETs: trampas extracelulares de neutrófilos; PR3: proteinasa 3; ROS: especies reactivas al oxígeno; SLPI: proteinasa leucocitaria secretora; TLR-4: receptor tipo *toll* 4.

secretar el quimioatrayente de neutrófilos, lipocalina 2 (LCN2), que regula la quimiotaxis y formación de NETs, potenciando un círculo vicioso de respuestas inflamatorias^{10,18,28}. La LL-37 se une a los ácidos nucleicos de NETs (ADN o ARN) y se sobreexpresa tanto en la sangre como en la piel psoriásica (Fig. 5B). Las CDp reconocen los complejos ADN/LL-37 o la elastasa de neutrófilos y el inhibidor de la proteinasa leucocitaria secretora (SLPI), induciendo la producción de IFN-1. Por su parte, los complejos ARN/LL-37 son reconocidos por células dendríticas convencionales (CDc) que perpetúan la inflamación mediante una mayor producción de TNF-α e IL-6. Además, el LL-37 mejora la secreción de

IL-8 por la activación de la proteína cinasa activada por mitógeno p38 (MAPK p38) y la cinasa regulada por señal extracelular (ERK) e induce la liberación de β-defensina 2 humana (HBD-2). La sobreexpresión este péptido está relacionada con una baja susceptibilidad a las infecciones de la piel, y efectos antiapoptóticos en los queratinocitos aumentando la proliferación celular²⁸⁻³⁰.

Dermatosis neutrofílicas

En las dermatosis neutrofílicas (DN) predominan los infiltrados neutrofílicos con formación aberrante de redes que promueven la inflamación en la piel lesionada^{10,31,32}.

En la patogenia interactúan factores genéticos (p. ej., IL36RN, CARD14, PSTPIP1), inmunológicos y epigenéticos (estrés mental, los estados metabólicos, el tabaquismo), con desencadenantes ambientales que aumentan las citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-36, IL-17 y TNF), quimiocinas y otras moléculas efectoras induciendo la quimiotaxis y trans migración de los neutrófilos hacia la piel lesionada. Los neutrófilos activados en la piel lesional liberan más mediadores inflamatorios mediante la desgranulación, vesículas secretoras y NETs donde activan a las células residentes e inmunitarias, como queratinocitos, CDp y macrófagos. Las proteasas activan las citocinas IL-1/IL-36 en las lesiones cutáneas y en conjunto con la sobreproducción de ROS dañan la barrera endotelial vascular, promueven la oxidación del fibrinógeno explicando la vasculitis y el estado protrombótico en las DN^{11,32,33}.

Recientemente se descubrió que el G-CSF, el principal regulador de la biología de los neutrófilos, se activa fuertemente en las lesiones de hidradenitis supurativa y potencia las respuestas de los neutrófilos con la formación de NETs, tanto a nivel sistémico como en la piel lesional^{10,32}, especialmente en los túneles dérmicos, donde mediadores proinflamatorios aumentan el tráfico de neutrófilos transepiteliales y la formación de NETs, con reclutamiento de células B y células dendríticas que contribuyen a la inflamación autoamplificada y descarga continua de *debris* que se observa en la enfermedad grave^{11,34}.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

En estas reacciones cutáneas adversas graves a medicamentos, potencialmente mortales, actúan las células T CD8+ citotóxicas y moléculas efectoras asociadas, como el FasL soluble, la perforina/granzima B, la granulinsina y la IL-15. Recientemente se determinó la presencia de neutrófilos NETóticos tanto en la epidermis como en la dermis de la piel lesionada³⁵. La LCN-2 derivada de las células T CD8+ específicas del fármaco desencadena la formación de NETs, que a su vez liberan LCN-2, amplificando la formación de trampas de forma paracrina en un circuito de retroalimentación. Además, la LL-37 derivada de las NETs induce la expresión del receptor de péptidos de formilo 1 (FPR1), en la superficie de los queratinocitos promoviendo la necroptosis de estos (mediada por la anexina A1), liberando mayores cantidades de LL-37 con mayor inducción de FPR1 en los queratinocitos adyacentes, lo que podría potenciar el eje LL-37/FPR1-anexina A1 durante la progresión de la enfermedad^{11,35} (Fig. 6).

Los niveles séricos de ADNdc asociado a NETs, LL-37 y el complejo MPO-ADN están especialmente elevados en pacientes con síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, y en estos casos la formación de NETs es mucho mayor que en las demás enfermedades cutáneas mencionadas anteriormente^{11,35}.

Estrategias terapéuticas

La evidencia de que las NETs/ET pueden provocar patologías proinflamatorias es amplia, sin embargo, actualmente se carece de terapias dirigidas específicas a la formación de estas trampas. Se han sugerido varias estrategias terapéuticas, entre las que se incluyen el agotamiento o reducción del número de neutrófilos, el bloqueo de la quimiotaxis, activación, o de mediadores tóxicos derivados de los neutrófilos y/o de la formación de NETs.

Existen drogas conocidas y usadas en diferentes enfermedades que tienen efectos indirectos en las NETs, tales como hidroxycloquina, metotrexato, prednisolona, biológicos como rituximab, belimumab o tocilizumab, además de algunos antimicrobianos, pero estos son poco específicos y pueden afectar a funciones importantes en los neutrófilos²⁴.

Las terapias dirigidas a la formación de NETs o a la neutralización de las moléculas liberadas podrían ser útiles en la autoinmunidad, especialmente si se preservan otras funciones de los neutrófilos¹⁰. La DNasa I es la enzima más utilizada para interrumpir las NETs tanto *in vivo* como *in vitro* (bien tolerada en pacientes con fibrosis quística), por lo que podría usarse en otras enfermedades, pero tiene una vida media corta y se inactiva rápidamente¹⁷.

Actualmente se están realizando ensayos clínicos para determinar la seguridad y eficacia de los inhibidores de PAD4 (Cl-amidina, BB-amidina de cloro), por su papel crítico en la citrulinación de histonas, que han resultado eficaces en modelos *in vitro* de células humanas; aunque su inhibición no dejar de ser preocupante por su participación en la regulación de genes y diferenciación celular^{10,17,24}. La inhibición de la elastasa de neutrófilos, con Alvelestat® (AZD9668) y Sivelestat®, ha demostrado eficacia para inactivar los efectos tóxicos de las NETs *in vitro* y en estudios *in vivo* en murinos; aunque prometedor, su papel en los trastornos autoinmunes sistémicos está por determinar^{10,17,23}. La neutralización de las ROS y la formación de NETs en el LES podrían ser el objetivo de fármacos como la N-acetilcisteína (NAC), los inhibidores de mROS y antioxidantes como las vitaminas C y D²⁴.

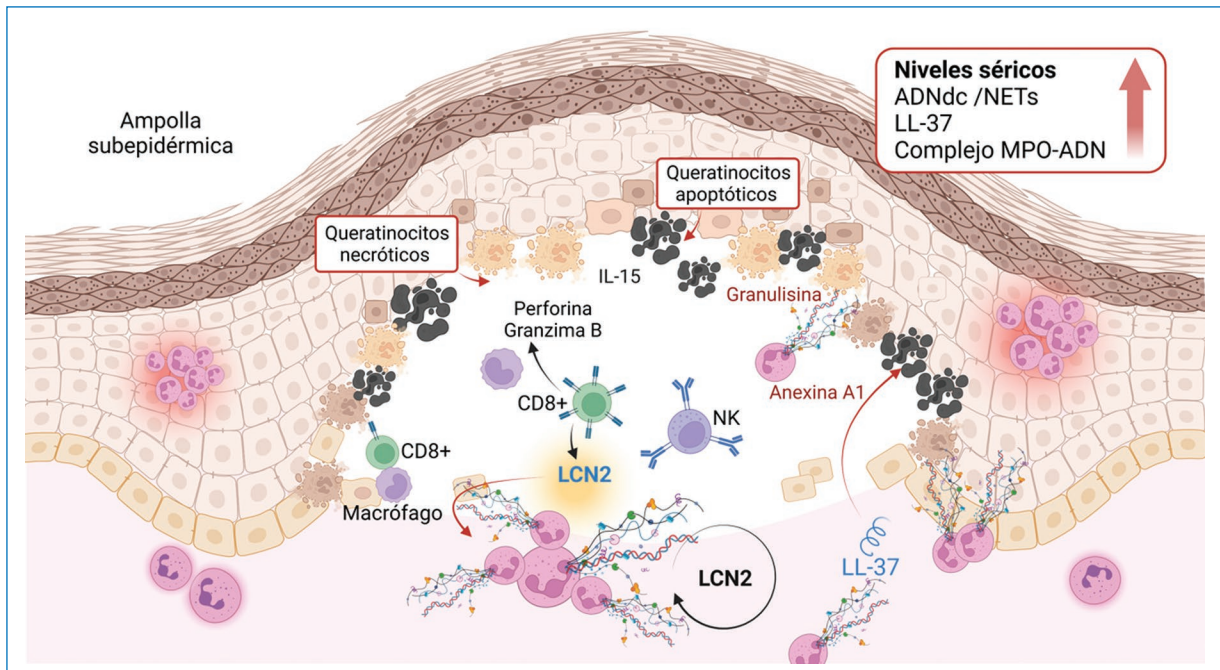


Figura 6. NETs en síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. La producción de LCN2 por linfocitos T CD8+ estimula la producción de NETs. La LL-37 proveniente de las NETs media la producción de anexina A1 promoviendo mayor necroptosis de queratinocitos (*creado con BioRender.com*). LCN2: lipocalina 2; LL-37: catelicidina; MPO: mieloperoxidasa; NETs: trampas extracelulares de neutrófilos.

Las estrategias terapéuticas para los neutrófilos aún están en proceso de elaboración o fases preclínicas y podrían probarse en el futuro convirtiéndose en herramientas útiles para este grupo de enfermedades^{10,24}.

Conclusiones

Las NETs consisten en la liberación de cromatina modificada, decorada con proteínas granulares, núcleo y citoplasma. Pueden ser inducidas por un gran número de estímulos tanto fisiopatológicos (microorganismos y sus componentes) como farmacológicos. Aunque los mecanismos de formación no se comprenden en su totalidad, se han propuesto hasta la fecha tres tipos: NETosis suicida (clásica), con muerte celular; NETosis vital, donde las células conservan no solo su viabilidad sino también todas las funciones efectoras naturales y NETosis dependiente de caspasas en asociación con la gasdermina D.

Tienen efectos beneficiosos antimicrobianos, antifúngicos, antiparasitarios e incluso en la resolución de la inflamación y reparación de tejidos, pero una producción excesiva, con depuración inadecuada por parte de los macrófagos, así como defectos en la degradación

por DNasa 1 conduce a una inflamación crónica, daño tisular y fallo orgánico.

Estas NETs al quedar expuestas al sistema inmunitario son una fuente de autoantígenos, conduciendo a enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias que afectan a la piel, como LES, psoriasis, dermatosis neutrofílicas y reacciones cutáneas adversas graves a medicamentos.

Aunque el campo de la investigación de las NETs es relativamente nuevo, los recientes e importantes progresos han permitido avanzar en el conocimiento de los neutrófilos y sus funciones homeostáticas y patogénicas, representando posibles dianas terapéuticas en las enfermedades autoinmunes cutáneas.

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity. *J Leukoc Biol.* 2020;108(1):377-96.
- Gabrilovich D. The neutrophils: New outlook for old cells. 3rd ed. Londres: Imperial College Press; 2013. pp. 129-209.
- Pérez-Figueroa E, Álvarez-Carrasco P, Ortega E, Maldonado-Bernal C. Neutrophils: many ways to die. *Front Immunol.* 2021;12:631821.
- Rawat K, Syeda S, Shrivastava A. Neutrophil-derived granule cargoes: paving the way for tumor growth and progression. *Cancer Metastasis Rev.* 2021;40:221-44.
- Lehman HK, Segal BH. The role of neutrophils in host defense and disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(6):1535-44.
- McKenna E, Mhaonaigh AU, Wubben R, Dwivedi A, Hurley T, Kelly LA, et al. Neutrophils: need for standardized nomenclature. *Front Immunol.* 2021;12:602963.
- Ning X, Wang WM, Jin HZ. Low-density granulocytes in immune-mediated inflammatory diseases. *J Immunol Res.* 2022;2022:1622160.
- Blanco-Camarillo C, Alemán OR, Rosales C. Low-density neutrophils in healthy individuals display a mature primed phenotype. *Front Immunol.* 2021;12:672520.
- Tay SH, Celhar T, Fairhurst AM. Low-Density Neutrophils in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(10):1587-1595.
- Nakabo S, Romo-Tena J, Kaplan MJ. Neutrophils as drivers of immune dysregulation in autoimmune diseases with skin manifestations. *J Invest Dermatol.* 2022;142(3):823-33.
- Ogawa Y, Muto Y, Kinoshita M, Shimada S, Kawamura T. Neutrophil extracellular traps in skin diseases. *Biomedicine.* 2021;9(12):1888.
- Vorobjeva NV. Neutrophil extracellular traps: new aspects. *Moscow Univ Biol Sci Bull.* 2020;75(4):173-88.
- Hirsch JG. Bactericidal action of histone. *J Exp Med.* 1958;108(6):925-44.
- Anker P, Stroun M, Maurice PA. Spontaneous release of DNA by human blood lymphocytes as shown in an in vitro system. *Cancer Res.* 1975;35(9):2375-82.
- Takei H, Araki A, Watanabe H, Ichinose A, Sendo F. Rapid killing of human neutrophils by the potent activator phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) accompanied by changes different from typical apoptosis or necrosis. *J Leukoc Biol.* 1996;59(2):229-40.
- Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532-5.
- Huang SU, O'Sullivan KM. The expanding role of extracellular traps in inflammation and autoimmunity: the new players in casting dark webs. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3793.
- Domínguez-Díaz C, Varela-Trinidad GU, Muñoz-Sánchez G, Solórzano-Castaneda K, Avila-Arrezola KE, Iñiguez-Gutiérrez L, et al. To trap a pathogen: neutrophil extracellular traps and their role in mucosal epithelial and skin diseases. *Cells.* 2021;10(6):1469.
- Ravindran M, Khan MA, Palaniyar N. Neutrophil extracellular trap formation: physiology, pathology, and pharmacology. *Biomolecules.* 2019;9(8):365.
- Reis APC, Celestrino GA, Igoa MVB, Jesus TM, França TT, Moreira DVS, et al. The dermatophyte *Trichophyton rubrum* induces neutrophil extracellular traps release by human neutrophils. *J Fungi (Basel).* 2022;8(2):147.
- Mutua V, Gershwin LJ. A review of neutrophil extracellular traps (NETs) in disease: potential anti-NETs therapeutics. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(2):194-211.
- Sabbatini M, Magnelli V, Renò F. NETosis in wound healing: when enough is enough. *Cells.* 2021;10(3):494.
- Németh T, Sperandio M, Mócsai A. Neutrophils as emerging therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(4):253-75.
- Chamardani TM, Amiravassoli S. Inhibition of NETosis for treatment purposes: friend or foe? *Mol Cell Biochem.* 2022;477(3):673-88.
- Zucchi D, Elefante E, Schilirò D, Signorini V, Trentin F, Bortoluzzi A, et al. One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2022;40(1):4-14.
- Wang M, Ishikawa T, Lai Y, Nallapothula D, Singh RR. Diverse roles of NETosis in the pathogenesis of lupus. *Front Immunol.* 2022;13:895216.
- Angeletti A, Volpi S, Bruschi M, Lugani F, Vaglio A, Prunotto M, et al. Neutrophil extracellular traps-DNase balance and autoimmunity. *Cells.* 2021;10(10):2667.
- Czerwińska J, Owczarczyk-Saczonek A. The role of the neutrophilic network in the pathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1840.
- Chiang CC, Cheng WJ, Korinek M, Lin CY, Hwang TL. Neutrophils in psoriasis. *Front Immunol.* 2019;10:2376.
- Wang WM, Jin HZ. Role of neutrophils in psoriasis. *J Immunol Res.* 2020;2020:3709749.
- Delaleu J, Lepelletier C, Calugareanu A, De Masson A, Charvet E, Petit A, et al. Neutrophilic dermatoses. *Rev Med Interne.* 2022;43(12):727-38.
- Shao S, Xue K, Wang G. Neutrophils in neutrophilic dermatoses: Emerging roles and promising targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(4):1203-5.
- van der Houwen TB, Van Hagen PM, van Laar JAM. Immunopathogenesis of Behçet's disease and treatment modalities. *Semin Arthritis Rheum.* 2022;52:151956.
- Kozera EK, Frew JW. The pathogenesis of hidradenitis suppurativa: evolving paradigms in a complex disease. *Dermatol Rev.* 2022;3:39-49.
- Kinoshita M, Ogawa Y, Hama N, Ujiie I, Hasegawa A, Nakajima S, et al. Neutrophils initiate and exacerbate Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Sci Transl Med.* 2021;13(600):eaax2398.

Síndrome de Gianotti-Crosti, a propósito de un reporte de caso

Gianotti-Crosti syndrome, about a case report

Pamela Pérez-García^{1*}, Ana M. Mejía-Giraldo¹, Jaqueline Cifuentes-Burbano² y Sara Saldarriaga-Santamaría³

¹Departamento de Dermatología, Servicio de Consulta Externa, Área de Dermatología, Hospital General de Medellín Luz Castro de Gutiérrez E.S.E;

²Departamento de Dermatología, Universidad CES; ³Servicio de Dermatología, Postgrado de Dermatología Universidad CES. Antioquia, Medellín, Colombia

Resumen

Se presenta un caso inusual de síndrome de Gianotti-Crosti en un hospital reconocido de la ciudad de Medellín, en Colombia. Se pretende demostrar cómo y cuán arduo puede ser el diagnóstico de esta patología y las variantes que puede tener. Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos, tales como PubMed y ScienceDirect, de un periodo de 20 años, en la que se incluyeron artículos originales, revisiones de tema y reporte de casos inusuales de Gianotti-Crosti. Todos los artículos están debidamente referenciados y previo al reporte se diligenció el consentimiento informado a los padres, quienes aceptaron la difusión. Se encontró asociación de coinfección con otras enfermedades virales, por lo que se debe considerar entre los diagnósticos diferenciales de enfermedades exantemáticas, sobre todo en la población pediátrica. El síndrome de Gianotti-Crosti, también conocido como acrodermatitis papular del infante, es de incidencia desconocida por subdiagnóstico. Inicia con prodromos y posteriormente aparece un exantema papular o papulovesicular monomorfo de curso benigno y autolimitado sin secuelas. No existe un tratamiento curativo; el objetivo es minimizar la sintomatología y mejorar el confort del paciente.

Palabras clave: Acrodermatitis. Síndrome de Gianotti-Crosti. Acrodermatitis papular infantil.

Abstract

An unusual case of Gianotti-Crosti syndrome is presented in a recognized Hospital in the city of Medellín, Colombia. This article aims to demonstrate how arduous the diagnosis of this pathological and the variants it may have. A systematic search was carried out in databases such as PubMed and ScienceDirect with a period of 20 years, which included original articles, topic reviews and reports of unusual cases of Gianotti-Crosti. All articles used are duly referenced and prior to the report, informed consent was obtained from the parents, who accepted the dissemination. An association of coinfection with other viral diseases was found, so it should be considered among the differential diagnoses of exanthematous diseases, especially in the pediatric population. Gianotti-Crosti syndrome, also known as papular acrodermatitis of infants, is of unknown incidence due to underdiagnosis. It begins with prodromes and subsequently the appearance of a monomorphic papular or papulovesicular exanthema with a benign and self-limited course without sequelae. There is no curative treatment; the objective is to minimize the symptoms and improve the patient's comfort.

Keywords: Acrodermatitides. Gianotti-Crosti syndrome. Infantile papular acrodermatitis.

*Correspondencia:

Pamela Pérez-García
E-mail: pamelaperezg19@gmail.com

Fecha de recepción: 30-09-2023

Fecha de aceptación: 29-01-2024

DOI: 10.24875/MCUT.23000060

Disponible en internet: 02-10-2024

Med Cutan Iber Lat Am. 2024;52(3):102-106

www.MedicinaCutaneaILA.com

0210-5187/© 2024 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El síndrome de Gianotti-Crosti, también conocido como acrodermatitis papular del infante, fue descrito por primera vez en 1953 como una acrodermatitis hasta entonces desconocida en niños. En 1955, Fernando Gianotti describe varios niños con erupciones maculopapulares, linfadenopatías y lesiones acrales. Posteriormente, en 1957, junto con Agostino Crosti identifican ocho casos adicionales y publican *Dermatosi infantile eruttiva acroesposta di probabile origine virosica*. Como Crosti era el jefe de departamento, figuró como primer autor, de ahí se origina y recibe el nombre compuesto de síndrome de Gianotti-Crosti¹.

La incidencia exacta de este síndrome se desconoce, ya que es una enfermedad subdiagnosticada, poco reportada, y se solapa con otros exantemas virales inespecíficos. Afecta principalmente a infantes entre los 2 y 6 años y a adolescentes hasta los 15 años aproximadamente, sin predilección por sexo, prevaleciendo en la temporada de verano y primavera^{2,3}, siendo de curso benigno y autolimitada⁴.

A continuación se describe un caso de síndrome de Gianotti-Crosti en un infante, con el propósito de ilustrar la clínica y lo retador que puede llegar a ser el diagnóstico y el manejo de esta afección.

Caso clínico

Varón de 4 años, con antecedente personal de asma y familiar de primer grado de atopía. Acudió al servicio de dermatología por un cuadro de un mes de evolución, con síntomas prodrómicos y aparición de múltiples placas y pápulas eritematosas, muy pruriginosas, localizadas inicialmente en la región pretibial y el dorso de los pies, que luego se generalizaron, afectando el 90% de la superficie corporal total. Las lesiones se localizaban de forma simétrica en las mejillas, el tronco y la región extensora de las extremidades; una de ellas, ubicada en el tórax, evidenciaba un fenómeno de Koebner (Fig. 1). Se solicitaron paraclínicos, incluyendo hemograma, proteína C reactiva (PCR), ferritina, perfil hepático, función renal, perfil infeccioso con serología para sífilis, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), inmunoglobulinas M y G para citomegalovirus (CMV) y virus Epstein-Barr (VEB), anticuerpos para hepatitis y viruela del mono, que se encontraban en rangos de normalidad, excepto por una elevación leve de la deshidrogenasa láctica (402 U/l). Por último se tomó biopsia de piel.

De forma extrahospitalaria fue tratado con ivermectina, esteroides y antihistamínicos por sospecha de

escabiosis y dermatitis atópica, sin tener mejoría. Intrahospitalariamente, dada la extensión, la sobreinfección y la sospecha de una posible erupción variceliforme de Kaposi, se iniciaron clindamicina, aciclovir y un esteroide sistémico.

En las biopsias de piel había focos de hiperqueratosis, paraqueratosis, acantosis y formación de vesículas espongióticas. En la dermis se observó un infiltrado inflamatorio perivascular tanto en las capas superficiales como en las profundas, y un infiltrado linfocítico perivascular profundo, sin vasculitis. El hallazgo histopatológico fue compatible con síndrome de Gianotti-Crosti (Fig. 2).

Finalmente, tras 10 días de manejo intrahospitalario, el paciente presentó una resolución completa de las lesiones en la piel (Fig. 3) y se le dio de alta con esteroide oral en desmonte, antihistamínicos y emolientes. En el seguimiento tuvo recurrencia 6 semanas después y posterior a esto mejoría absoluta.

Discusión

El síndrome de Gianotti-Crosti es una afección subdiagnosticada y de etiología desconocida. Tiene asociación con las infecciones por virus de la hepatitis B, virus Epstein-Barr, citomegalovirus, virus herpes 6, influenza y parainfluenza, entre otros⁵⁻⁷. Esto apoya una relación entre la presencia de infecciones virales y el desarrollo de la enfermedad. La vacunación se ha convertido en otra causa frecuente, sobre todo en los primeros 20 días posterior a la aplicación de las vacunas, suponiendo un mayor riesgo si la persona cursa con infección viral en el momento de la vacunación, debido a un retraso en la respuesta inmunitaria local^{3,8-10}.

Si bien se considera que las infecciones virales son el factor más importante para el desarrollo del síndrome de Gianotti-Crosti, la inmunoestimulación y la inmunomodulación también desempeñan un papel importante, es por esto que a veces cursan con concentraciones de IgE elevadas^{11,12} y esta es otra de las razones por las cuales los niños con dermatitis atópica tienen mayor predisposición a padecerlo^{3,13}.

Alrededor del 30% de los pacientes se manifiestan con síntomas prodrómicos, como infecciones respiratorias o gastrointestinales una semana previa al desarrollo de la erupción cutánea¹⁴⁻¹⁶. El hallazgo clásico es la aparición de pápulas o papulovesículas monomorfos de color rosa a marrón rojizo, pruriginosas, confluentes, de 1-5 mm de diámetro y distribuidas simétricamente en las mejillas, la región extensora de las extremidades y los glúteos. Estas lesiones tienden

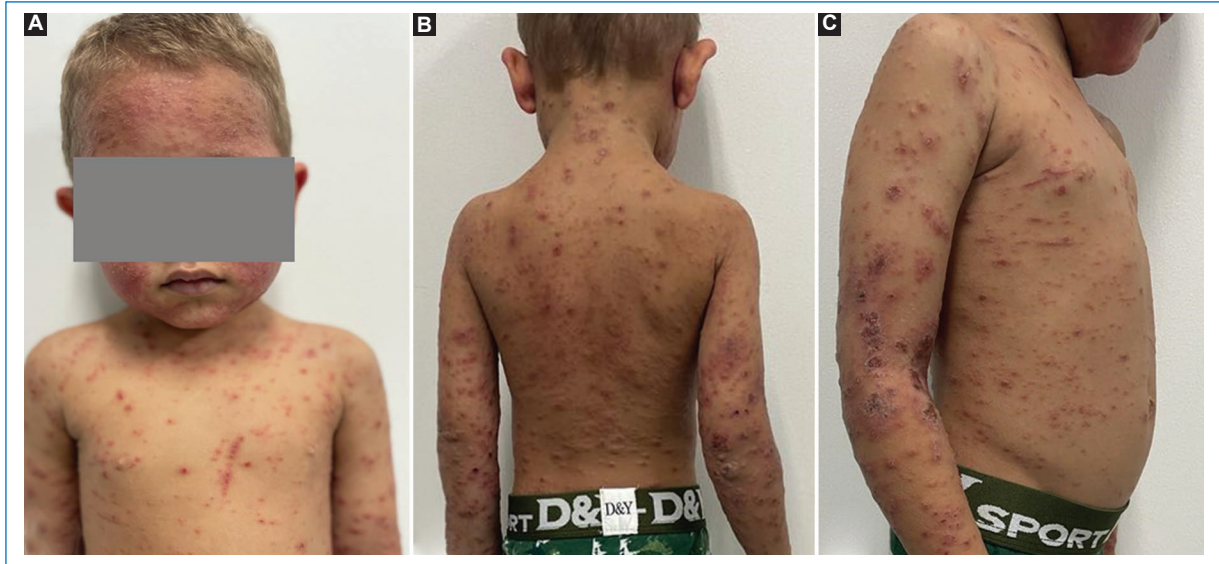


Figura 1. **A:** múltiples pápulas eritematosas, que confluyen formando placas de mayor tamaño, localizadas en la región frontal y las mejillas. Nótese el edema facial del paciente y la lesión lineal en el tórax (fenómeno de Koehler). **B y C:** múltiples pápulas y placas eritematosas, algunas con costra hemática y otras con costra serosa, comprometiendo el tronco y los miembros superiores.

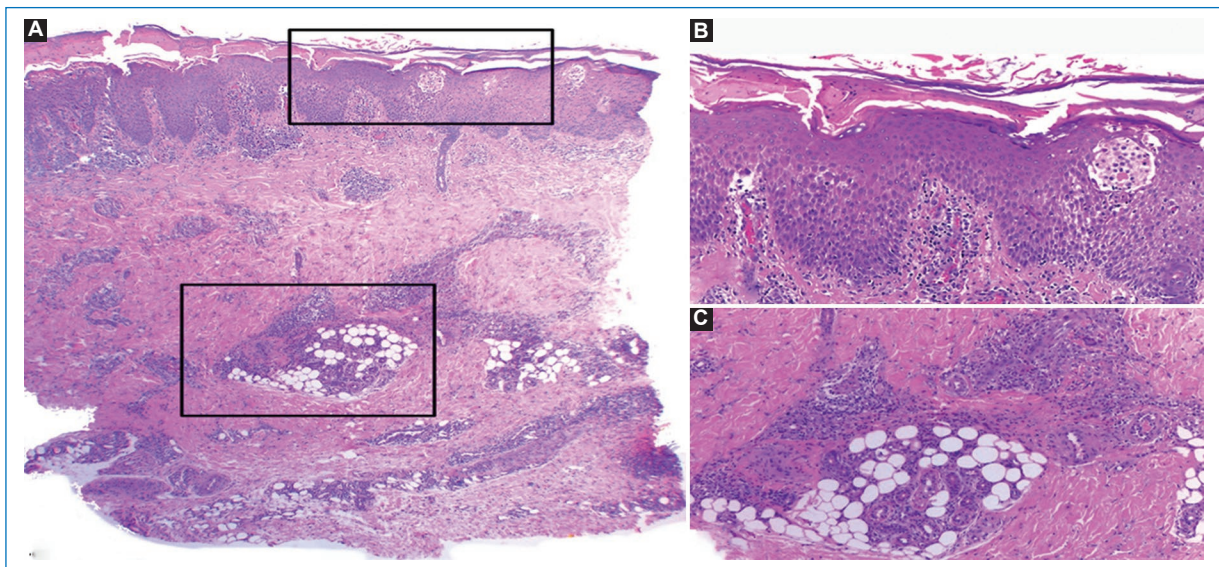


Figura 2. **A:** H&E 4x. En la panorámica se observa piel representada hasta tejido celular subcutáneo, epidermis con acantosis, espongiosis y pseudovesículas. En la dermis, agregados inflamatorios perivascular superficial y profundo, con compromiso hasta el tejido celular subcutáneo. **B:** H&E 10x. La epidermis en más detalle evidencia hiperqueratosis con focos de paraqueratosis, material seroso en estrato córneo y capa granulosa prominente. **C:** H&E 10x. Mayor detalle del infiltrado linfocítico perivascular superficial y profundo sin daño de la pared del vaso.

a la cronicidad, con un promedio de aproximadamente 4 semanas de duración. El 35% de los pacientes presentan linfadenopatías en la región cervical, axilar o inguinal. El compromiso hepático es poco común y

principalmente coexiste con una infección viral; rara vez hay alteración en las pruebas de función hepática o esplenomegalia, y en caso de encontrarse suele tardar en solucionarse^{13,17,18}.

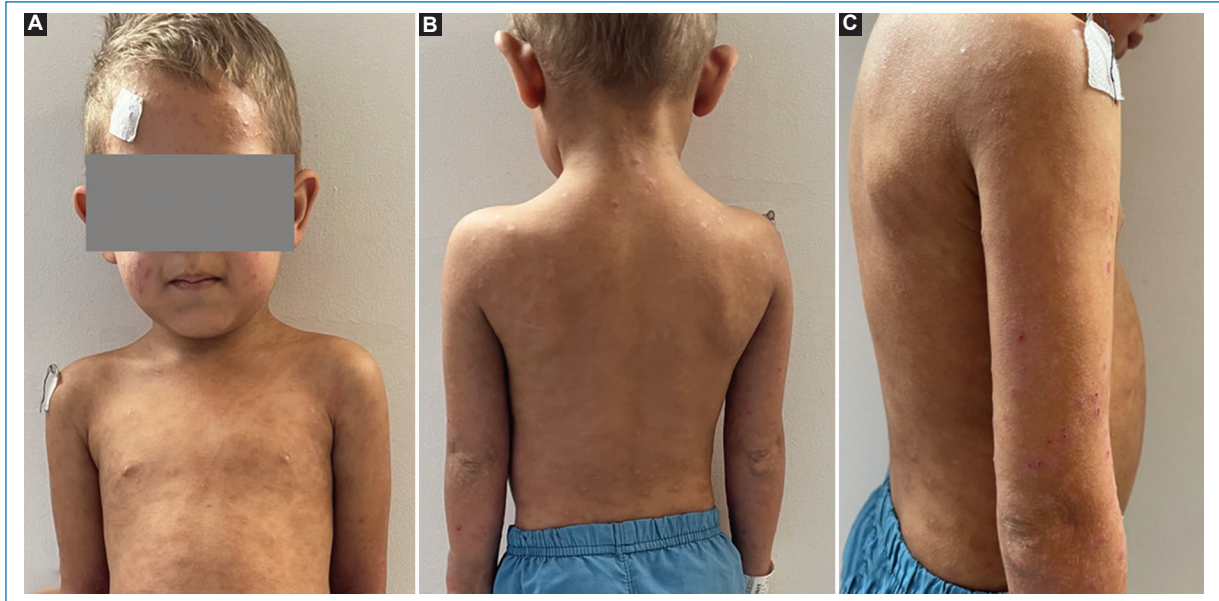


Figura 3. **A:** algunas pápulas eritematosas y otras normocrómicas, localizadas en la piel de la región frontal y las mejillas. Nótese la resolución del edema facial. **B:** múltiples máculas de bordes irregulares, mal definidos, hipopigmentadas, localizadas en el tronco y los miembros superiores. **C:** algunas pápulas eritematosas excoriadas en los miembros superiores.

El diagnóstico es clínico, pero en casos desafiantes puede ser útil recurrir a la biopsia de piel, principalmente cuando las manifestaciones son atípicas o hay cronicidad en las lesiones a pesar del tratamiento, como en el caso de nuestro paciente, quien después de 4 semanas de evolución, y a pesar del manejo instaurado, tuvo recurrencia 6 semanas después.

La biopsia de piel ofrece hallazgos clave que orientan el diagnóstico, aunque pueden ser inespecíficos, como espongiosis focal, edema de la dermis papilar con extravasación de eritrocitos, acantosis leve, hiperqueratosis, paraqueratosis con infiltración perivascular intensa con linfocitos e histiocitos en la dermis superior, y capilares dérmicos dilatados^{17,19}. En el síndrome de Gianotti-Crosti se han descrito dos patrones histológicos principales: no vesicular y vesicular. El segundo se presenta en mayor proporción, con vesículas espongíóticas en la epidermis, acompañadas de cambios epidérmicos como acantosis y espongiosis, tal como se ha identificado en el presente caso. En la dermis se observa un infiltrado inflamatorio perivascular tanto en las capas superficiales como en las profundas¹. Es claro que a veces pueden ser hallazgos desde imperceptibles hasta muy notorios; sin embargo, por sí solos, no son diagnósticos.

Aunque es más común en la infancia, también se describen casos en adultos. Ting et al.⁴ presentaron los casos de una mujer de 37 años, asiática, previamente

sana, que acudió con síntomas prodrómicos y posteriormente desarrolló un exantema papular, pruriginoso, en las extremidades, con química sanguínea normal y perfil infeccioso negativo, biopsia con hallazgos inespecíficos, pero sugestivos de síndrome de Gianotti-Crosti, que fue tratada con esteroides sistémicos y mostró resolución completa a las 3 semanas, y de otra mujer de 21 años, caucásica, con síndrome de Gianotti-Crosti, que recibió clobetasol tópico como tratamiento y mostró resolución completa a las 4 semanas.

Es una enfermedad de duración corta, pero en la literatura se han reportado casos de síndrome de Gianotti-Crosti crónico. Chin y Liy-Wong²⁰ reportaron el caso de un paciente de 3 años que se presentó con síndrome de Gianotti-Crosti de más de 20 meses de evolución y en quien el único antecedente relevante fue enfermedad mano-pie-boca previo. Lo anterior, más que una infección activa, refleja un proceso inflamatorio posinfeccioso, condición que se asemeja al cuadro clínico de nuestro paciente, que fue prolongado hasta la resolución de las lesiones.

El tratamiento es principalmente sintomático, dado que no existe manejo específico. Se usan emolientes, antipruriginosos tópicos, antihistamínicos sistémicos y esteroides tópicos de mediana potencia por 7-14 días, y solo en casos graves se recurre a esteroides sistémicos¹.

A pesar de que el síndrome de Gianotti-Crosti es una enfermedad benigna y autolimitada, a veces pueden ser desconcertantes la evolución prolongada y la extensión del compromiso cutáneo. Sin embargo, debe recordarse a los padres y a los pacientes que las secuelas son mínimas o nulas.

Con este caso se destaca la importancia de considerar siempre este diagnóstico ante pacientes que se presentan con exantemas extensos y de larga evolución, en quienes se hayan descartado otras etiologías virales^{1,13}. Los médicos de familia, los pediatras y los dermatólogos deben considerar el síndrome de Gianotti-Crosti dentro de los diagnósticos diferenciales de los exantemas virales que son frecuentes en los pacientes pediátricos.

Conclusiones

El síndrome de Gianotti-Crosti es una afección que siempre debe sospecharse en la población infantil, pero también se puede presentar en población adulta. Tenerlo en cuenta en asociación con otras infecciones virales y en exantemas generalizados de tipo maculopapular. Aunque en ocasiones pueden ser desproporcionadas las manifestaciones cutáneas, es de aspecto benigno y autolimitado sin secuelas. Se busca siempre garantizar el confort y aliviar los síntomas del paciente.

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Brandt O, Abeck D, Gianotti R, Burgdorf W. Gianotti-Crosti syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:136-45.
2. Jindal T, Arora VK. Gianotti-crosti syndrome. *Indian Pediatr*. 2000;37:683-4.
3. Ricci G, Patrizi A, Neri I, Specchia F, Tosti G, Masi M. Gianotti-Crosti syndrome and allergic background. *Acta Derm Venereol*. 2003;83:202-5.
4. Ting P, Barankin B, Dytoc MT. Gianotti-Crosti syndrome in two adult patients. *J Cutan Med Surg*. 2008;12:121-5.
5. Chuh AA, Chan HH, Chiu SS, Ng HY, Peiris JS. A prospective case control study of the association of Gianotti-Crosti syndrome with human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7 infections. *Pediatr Dermatol*. 2002;19:492-7.
6. Marcassi AP, Piazza CAD, Seize MBMP, Cestari SDCP. Atypical Gianotti-Crosti syndrome. *An Bras Dermatol*. 2018;93:265-7.
7. Drago F, Javor S, Ciccarese G, Parodi A. Gianotti-Crosti syndrome as presenting sign of cytomegalovirus infection: a case report and a critical appraisal of its possible cytomegalovirus etiology. *J Clin Virol*. 2016;78:120-2.
8. Baldari U, Cattonar P, Nobile C, Celli B, Righini MG, Trevisan G. Infantile acrodermatitis of Gianotti-Crosti and Lyme borreliosis. *Acta Dermatovenereol*. 1996;76:242-3.
9. Cambiaghi S, Scarabelli G, Pistrutto G, Gelmetti C. Gianotti-crosti syndrome in an adult after influenza virus vaccination. *Dermatology*. 1995;191:340-1.
10. Caltabiano R, Vecchio G, De Pasquale R, Loreto C, Leonardi R, Vasquez E. Human β -defensin 4 expression in Gianotti-Crosti syndrome. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2013;21:43-7.
11. Snowden J, Rice A, O'Shea NE. Papular acrodermatitis. En: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
12. Tagawa C, Speakman M. Papular rash in a child after a fever. *Am Fam Physician*. 2013;87:59-60.
13. Al Dhaheri H, Al Kaabi A, Kara Y, Al Kaabi A, Al Kaabi S, Al Tatari H. Unusual presentation of Gianotti-Crosti syndrome due to Epstein-Barr virus infection. *Case Rep Dermatol Med*. 2016;2016:1017524.
14. Leung A, Sergi C, Lam J LK. Gianotti-Crosti syndrome (papular acrodermatitis of childhood) in the era of a viral recrudescence and vaccine opposition. *World J Pediatr*. 2019;15:521-7.
15. Fastenberg M, Morrell DS. Acral papules: Gianotti-Crosti syndrome. *Pediatr Ann*. 2007;12:800-4.
16. Xia Y, Davies BE, Gunning S. Pruritic acral rash in a child. Gianotti-Crosti syndrome. *Am Fam Physician*. 2008;78:103-5.
17. Chuh AAT. Gianotti-Crosti syndrome (papular acrodermatitis). UpToDate; 2013. Disponible en: <https://medilib.ir/uptodate/show/4040>.
18. Retrouvey M, Koch LH, Williams JV. Gianotti-Crosti syndrome after childhood vaccination. *Pediatr Dermatol*. 2012;29:666-8.
19. Pedreira RL, Leal JM, Silvestre KJ, Lisboa AP, Gripp AC. Gianotti-crosti syndrome: a case report of a teenager. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5 Suppl 1):163-5.
20. Chin LD, Lyy-Wong C. A rare case of chronic Gianotti-Crosti syndrome: a case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2023;11:1-3.

Pseudoxantoma elástico, más allá de la piel

Pseudoxanthoma elasticum, beyond the skin

Paula B. Lozano^{1*}, Sofía C. Juárez¹, Ana L. Gallmann¹, Andrés Guidi², María N. Andrade¹,
María S. Gómez Zanni¹ y Mariana B. Papa¹

¹Servicio de Dermatología; ²Departamento de Anatomía Patológica. Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina

Resumen

El pseudoxantoma elástico, también conocido como síndrome de Grönblad-Strandberg, es una enfermedad rara, de herencia autosómica recesiva, que se caracteriza por la mineralización patológica de las fibras elásticas del tejido conjuntivo, con afección principalmente de la dermis, los vasos sanguíneos y la membrana de Bruch en el ojo. La enfermedad es causada por variantes patogénicas del gen ABCC6, que provocan la acumulación extracelular y el depósito de calcio y de otros minerales en el tejido elástico. Presentamos un caso diagnosticado en la adultez, destacando la importancia de su diagnóstico precoz, la prevención de las complicaciones y los enfoques terapéuticos actuales.

Palabras clave: Pseudoxantoma elástico. Síndrome de Grönblad-Strandberg. Estrías angioides. Genodermatosis.

Abstract

Pseudoxanthoma elasticum, also known as Grönblad-Strandberg syndrome, is a rare disease, with autosomal recessive inheritance, which is characterized by the pathological mineralization of the elastic fibers of the connective tissue, mainly affecting the dermis, blood vessels and Bruch's membrane at ocular level. The disease is caused by pathogenic variants of the ABCC6 gene, which causes extracellular accumulation and deposition of calcium and other minerals in elastic tissue. We present a case diagnosed in adulthood, highlighting the importance of early diagnosis, prevention of complications, and current therapeutic approaches.

Keywords: *Pseudoxanthoma elasticum. Grönblad-Strandberg syndrome. Angioid streaks. Genodermatosis.*

*Correspondencia:

Paula B. Lozano
E-mail: paulalozano@hotmail.com

Fecha de recepción: 29-11-2023

Fecha de aceptación: 02-02-2024

DOI: 10.24875/MCUT.23000076

Disponible en internet: 02-10-2024

Med Cutan Iber Lat Am. 2024;52(3):107-111

www.MedicinaCutaneaILA.com

0210-5187/© 2024 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El pseudoxantoma elástico es una enfermedad rara que se caracteriza por la mineralización patológica de las fibras elásticas del tejido conjuntivo, con afección principalmente de la piel, los ojos y el sistema cardiovascular. Es de herencia autosómica recesiva con penetrancia completa y el gen afectado es el *ABCC6*, que codifica una proteína transmembrana encargada del transporte de ciertos aniones. El defecto genético se localiza en el cromosoma 16p13.1. En la piel se manifiesta con pápulas de coloración amarillenta, que confluyen para formar placas que dan un aspecto en empedrado. El diagnóstico se realiza generalmente en la edad adulta, en la segunda o tercera décadas de la vida. Presentamos el caso de una paciente con diagnóstico de pseudoxantoma elástico en la adultez.

Caso clínico

Mujer de 48 años, con antecedentes personales de litiasis renal, síndrome de colon irritable y disminución de la agudeza visual en el ojo derecho de 3 años de evolución previos a la consulta. Como antecedentes gineco-obstétricos refiere cuatro gestas (tres partos por vía vaginal y una cesárea), sin complicaciones. La paciente consultó al servicio de dermatología por pequeñas pápulas de color pardo-amarillento que coalescen formando grandes placas, dando aspecto de empedrado, localizadas en el cuello, las axilas, el pliegue antecubital y la región periumbilical (Figs. 1 y 2), junto con piel redundante en la región lateral del cuello y las axilas (Fig. 3). Además, se objetivaron máculas hiperpigmentadas, de color pardo-amarronado, localizadas en la región centro-torácica y abdominal. Todas las lesiones eran pruriginosas, de 1 año de evolución, sin compromiso de las mucosas. Ante la sospecha de pseudoxantoma elástico, cutis laxa y elastólisis de dermis media se realizó biopsia cutánea de dos lesiones, una cervical y otra abdominal. El estudio histopatológico informó en la dermis media fibras alteradas de aspecto basófilo irregular y por sectores depósitos de material granular cálcico entre las fibras (Fig. 4). Se procedió a realizar una tinción de orceína, observando fibras elásticas fragmentadas formando grumos de color púrpura (Fig. 5), compatibles con pseudoxantoma elástico. Se indagó sobre el antecedente oftalmológico y se solicitó examen oftalmológico de noviembre de 2020. En la oftalmoscopia de ambos ojos se informó la presencia de bandas grisáceas profundas que corresponden a estrías angioides. En el ojo derecho, además, en la zona macular se observó una sobreelevación y una lesión subretinal



Figura 1. Pápulas milimétricas de color piel, de aspecto en empedrado, en la región cervical.



Figura 2. Pápulas milimétricas en la fosa antecubital.

blanquecina compatible con fibrosis. Se interpretó como una cicatriz secuelar de una membrana neovascular, causante de la disminución de agudeza visual (Fig. 6). Se derivó a la paciente para valoración cardiovascular, gastroenterológica y asesoramiento genético familiar para un manejo multidisciplinario. En el examen cardiovascular se le realizaron electrocardiograma, ergometría y ecocardiograma Doppler, los cuales estuvieron dentro de parámetros normales, sin signos de cardiopatía. También se le realizaron ecografía abdominal, determinación de sangre oculta en materia fecal y video-endoscopia digestiva alta y baja, que estuvieron dentro de parámetros normales. Ningún miembro familiar presentaba lesiones cutáneas; una hermana de la paciente refería como antecedente hipertensión arterial. Aunque la paciente fue advertida sobre el asesoramiento genético, aún no ha realizado la consulta con el profesional.

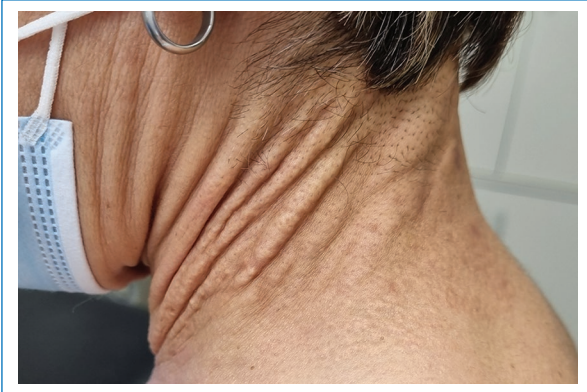


Figura 3. Piel redundante y laxa en cara lateral cervical.

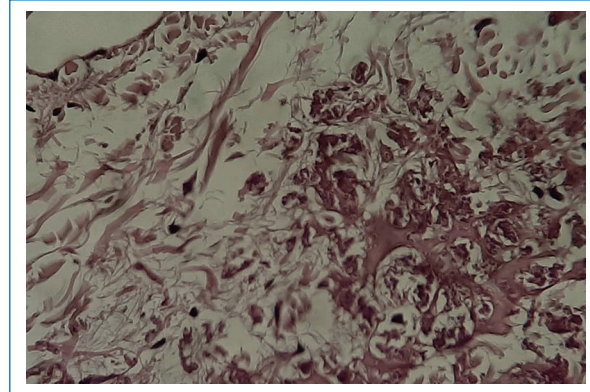


Figura 5. Técnica de orceína (10×). Se observan fibras elásticas fragmentadas formando grumos.

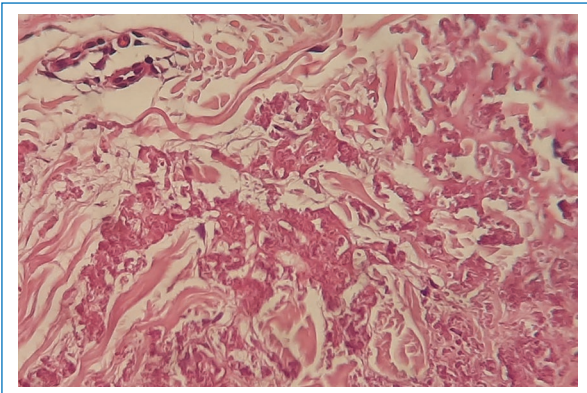


Figura 4. Tinción con hematoxilina-eosina (10×). En la dermis se observan grumos de fibras fragmentadas con aspecto granular ligeramente eosinófilo.

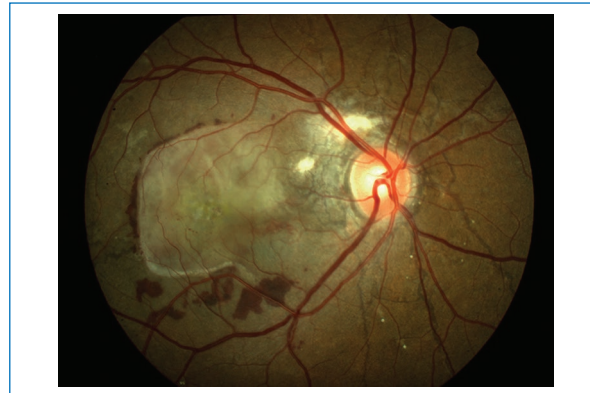


Figura 6. Fondo de ojo derecho. En el sector nasal peripapilar se observan bandas grisáceas irregulares, las cuales corresponden a estrías angioides.

Discusión

El pseudoxantoma elástico es una enfermedad genética caracterizada por fragmentación y calcificación de las fibras elásticas, la cual conduce a defectos dermatológicos, oftalmológicos y cardiovasculares¹. Fue descrito por primera vez en 1896 por el dermatólogo francés Ferdinand-Jean Darier y su nombre hace alusión al característico tono amarillento y la particular laxitud de la piel². La prevalencia del pseudoxantoma elástico se estima en 1 de cada 25.000-100.000 personas. Es una enfermedad de herencia autosómica recesiva en la que se detecta una mutación con pérdida de función en el gen *ABCC6*. Este gen codifica un transportador dependiente de la unión a trifosfato de adenosina (ATP). Su ausencia determina una menor secreción de ATP por parte de los hepatocitos, con la consiguiente disminución de las concentraciones plasmáticas

de pirofosfato inorgánico, un inhibidor de la mineralización, y por tanto calcificación ectópica especialmente en los tejidos blandos, así como una reducción significativa en la concentración sérica de fetuina A, una importante proteína antiminerización^{3,4}.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, los hallazgos cutáneos suelen ser los primeros signos y consisten en pequeñas pápulas amarillentas o de color piel, que se fusionan progresivamente para formar grandes placas asintomáticas. Afectan sobre todo las zonas de los pliegues (cuello, axilas e ingles). La piel se vuelve floja, arrugada y redundante. Los cambios suelen objetivarse en la infancia y la adolescencia, y progresan de manera lenta e impredecible hasta la edad adulta, siendo diagnosticado el pseudoxantoma elástico más frecuentemente en la edad adulta. También se han comunicado alteraciones en la mucosa y la semimucosa oral y genital⁵. Las manifestaciones oculares características

que se han descrito son «piel de naranja», estrías angioides, neovascularización coroidea, hemorragias y formación de cicatrices. La «piel de naranja» es la primera alteración ocular y consiste en pequeñas manchas oscuras que dan un aspecto moteado a la periferia de la zona temporal de la retina. Las estrías angioides son un hallazgo habitual, pero no patognomónico, ya que pueden estar presentes en otras enfermedades (anemia falciforme, talasemia y síndrome de Ehlers-Danlos). En general son asintomáticas y responden a discontinuidades de la lámina elástica calcificada de la membrana de Bruch. A medida que la enfermedad evoluciona, la calcificación de la membrana de Bruch puede desencadenar neovascularización coroide en el polo posterior de la retina, lo que conduce a hemorragia, cicatrización, pérdida de la visión central y ceguera, como ocurrió en nuestra paciente². Las manifestaciones cardiovasculares se deben a la degeneración de la túnica media de los vasos y pueden producirse hemorragia digestiva, infarto agudo de miocardio o infarto cerebral, entre otras^{6,7}.

No existe un consenso internacional para el diagnóstico clínico y genético del pseudoxantoma elástico. En el año 2010, Plomp et al.⁸ realizaron una revisión y propusieron una actualización de la clasificación realizada previamente por Pope et al.⁶, definiendo así unos criterios diagnósticos mayores y menores según las manifestaciones clínicas e histopatológicas (Tabla 1). Para el diagnóstico definitivo se necesitan dos o más criterios mayores (Tabla 2)^{2,6,8}. En nuestra paciente se cumplen tres criterios mayores a favor de diagnóstico de pseudoxantoma elástico. La histopatología de las lesiones cutáneas es esencial para el diagnóstico definitivo. Las alteraciones características son fibras elásticas deformadas y fragmentadas en la dermis reticular, media y profunda. En casos avanzados, los depósitos de calcio son visibles en cortes teñidos de manera sistemática como cúmulos morados. A veces son necesarias las tinciones para elastina (Verhoeff-van Gieson) y calcio (von Kossa) para visualizar las alteraciones características de las fibras elásticas^{9,10}. Respecto al diagnóstico genético, no es estrictamente necesario el estudio de los genes implicados, pero la afección del gen *ABCC6* confirma el diagnóstico; es útil para determinar si familiares asintomáticos del paciente afectado son portadores de esta enfermedad^{6,11}. En el caso presentado, aunque se indicó la consulta con el genetista, la paciente no ha concurrido al asesoramiento genético. Recientemente se han implicado mutaciones en el gen *ENPP1* (ectonucleótido pirofosfatasa 1) y *GGCX* (gamma-glutamyl carboxilasa)

Tabla 1. Criterios diagnósticos actualizados según Plomp et al.⁸

Criterios mayores	
Cutáneos	I. Pápulas o placas amarillentas en la cara lateral del cuello o en pliegues de flexión; o II. Biopsia de piel afectada con aumento del número de fibras alteradas morfológicamente, con fragmentación, agrupamiento o calcificación de las fibras elásticas.
Oftalmológicos	I. «Piel de naranja» en la retina; o II. Una o más estrías angioides, con una longitud mínima del diámetro del disco óptico. Frente a dudas, realizar retinofluoresceinografía (RFC) como método confirmatorio.
Genéticos	I. Mutación patogénica de ambos alelos del gen <i>ABCC6</i> ; o II. Familiar de primer grado con criterios diagnósticos definitivos de pseudoxantoma elástico en forma independiente.
Criterios menores	
Oftalmológicos	I. Una estría angioides de longitud menor de un diámetro del disco óptico; o II. Una o más lesiones cometa en la retina; o III. Una o más lesiones en ala en la retina.
Genéticos	I. Mutación patogénica de un alelo del gen <i>ABCC6</i> .

Tabla 2. Clasificación del pseudoxantoma elástico actualizada según Plomp et al.⁸

Definitivo	Dos o más criterios mayores de diferentes categorías.
Probable	Dos criterios mayores oftalmológicos; o Dos criterios mayores cutáneos; o Un criterio mayor + uno o más criterios menores de diferente categoría que el criterio mayor.
Posible	Un criterio mayor, descartando causas de pseudoxantoma.

asociadas al pseudoxantoma elástico. El primero estaría involucrado en el metabolismo del pirofosfato (el cual es la base de la mineralización ectópica en el pseudoxantoma elástico) y el segundo estaría involucrado en la codificación de enzimas antioxidantes esenciales¹².

Existen numerosos diagnósticos diferenciales, como elastosis actínica, elastólisis de la dermis media, papulosis blanca fibrosa del cuello, cutis laxa, anetodermia y nevos conectivos, entre otros^{6,13}.

Actualmente no existe un tratamiento específico. El manejo se enfoca en la prevención y el tratamiento

sintomático de sus complicaciones. Se debe realizar control anual dermatológico y bianual oftalmológico. Se deben evitar deportes de contacto, actividades con alto riesgo de trauma o aumento de la presión cefálica^{3,6}. Se ha descrito la cirugía estética del exceso de piel (teniendo en cuenta las posibles complicaciones de cicatrización) y la utilización de láser CO₂ fraccionado para mejoría de la textura cutánea^{4,14}. El enfoque actual en el tratamiento de las manifestaciones cardiovasculares y sistémicas se basa en la reducción de los factores de riesgo cardiovascular². Varios estudios sugirieron que la composición mineral de la dieta, en particular la suplementación con magnesio, podría prevenir el depósito de minerales en el tejido conectivo^{3,9}. En cuanto a su pronóstico, el pseudoxantoma elástico genera gran morbilidad principalmente por la disminución de la capacidad visual y las alteraciones cutáneas. Los sangrados masivos del tubo digestivo alto, la cardiopatía isquémica, la enfermedad vascular periférica y la enfermedad vascular cerebral son causas de muerte^{6,15}.

Presentamos un caso de pseudoxantoma elástico cuyo diagnóstico se realizó a través de un examen dermatológico detallado. Destacamos el rol del dermatólogo y la importancia de la piel como primer órgano de manifestación de enfermedades sistémicas.

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de la paciente referida en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Roach S, Islam M. Pseudoxanthoma elasticum. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:215-21.
2. Germain D. Pseudoxanthoma elasticum. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:85.
3. Stumpf MJ, Schaha N, Nickenig G, Skowasch D, Schaefer CA. Therapy of pseudoxanthoma elasticum: current knowledge and future perspectives. *Biomedicines*. 2021;9:1895.
4. Uitto J, Li Q, Van de Wetering K, Váradi A, Terry SF. Insights into pathomechanisms and treatment development in heritable ectopic mineralization disorders: summary of the PXE international biennial research symposium. *J Invest Dermatol*. 2017;137:790-5.
5. Esquivel-Pinto I, Vega-Memijeb ME, Alvarado-Delgadillo A, Campuzano-García A, Manríquez-Robles A. Pseudoxanthoma elasticum: report of two cases. *Case Rep Dermatol*. 2021;13:230-7.
6. González MI, Terzano MF, Morichelli MF. Pseudoxantoma elástico: a propósito de un caso. *Rev Argent Dermatol*. 2017;98:51-75.
7. Cabrera-Acea G, López-Marquet A, Cabrera-Pereda M. Pseudoxantoma elástico, presentación de un caso. *MediSur*. 2017;7:62-5.
8. Plomp AS, Toonstra J, Bergen AA, van Dijk M, Jong PT. Proposal for updating the pseudoxanthoma elasticum classification system and a review of the clinical findings. *Am J Med Genet*. 2010;152:1049-58.
9. Marconi B, Bobyr I, Campanati A, Molinelli E, Consales V, Brisigotti V, et al. Pseudoxanthoma elasticum and skin: Clinical manifestations, histopathology, pathomechanism, perspectives of treatment. *Intractable Rare Dis Res*. 2015;4:113-22.
10. Burrows PN, Ringpfeil F, Uitto J. Trastornos hereditarios del tejido conectivo. *Dermatología*. 4.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 1697-711.
11. Luo H, Faghankhani M, Cao Y, Uitto J, Li Q. Molecular genetics and modifier genes in pseudoxanthoma elasticum, a heritable multisystem ectopic mineralization disorder. *J Invest Dermatol*. 2021;141:1148-56.
12. Van Gils M, Nollet L, Verly E, Deianova N, Vanakker OM. Cellular signaling in pseudoxanthoma elasticum: an update. *Cell Signal*. 2019; 55:119-29.
13. Uitto J, Jiang Q, Váradi A, Bercovitch LG, Terry SF. Pseudoxanthoma elasticum: diagnostic features, classification, and treatment options. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2014;2:567-77.
14. Marques GF, Nakandakari S, Coelho AP, Nigro MH, Sabage J. Pseudoxanthoma elasticum: report of two cases. *An Bras Dermatol*. 2014; 89:812-5.
15. Qian SS, Kesar V, Shah F, Park D, Sorrentino D. Pseudoxanthoma elasticum. *ACG Case Rep J*. 2020;7:00410.

Rápida respuesta de eccema de manos y psoriasis superpuesta a upadacitinib

Rapid response of hand eczema with psoriasis overlap to upadacitinib

Luisa M. Guzmán-Pérez*, Julia Montero-Menarguez, Christian Gutiérrez-Collar y Raquel Rivera-Díaz

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Resumen

La psoriasis palmoplantar es una forma clínica de psoriasis que puede representar un reto diagnóstico por su similitud clínica e histológica con el eccema de manos. La presentación de ambas afecciones de forma concomitante es infrecuente y cuenta con una limitada respuesta a los tratamientos habituales. Las cuatro isoformas de Janus cinasas (JAK) son mediadores intracelulares asociados a receptores de citocinas. El upadacitinib ha sido aprobado para varias enfermedades, incluyendo la artritis psoriásica y la dermatitis atópica, y ha demostrado eficacia en la psoriasis vulgar como objetivo secundario en pacientes con artritis psoriásica. Presentamos un caso de superposición de psoriasis y eccema crónico de manos que tras varios fracasos terapéuticos tuvo una respuesta clínica excelente al upadacitinib.

Palabras clave: Upadacitinib. Psoriasis. Janus cinasas.

Abstract

Palmoplantar psoriasis is a clinical form of psoriasis that can represent a diagnostic challenge due to its clinical and histological similarity to hand eczema. The concomitant presentation of both pathologies is uncommon and has a limited response to common treatments. The four isoforms of Janus kinases (JAK) are crucial intracellular mediators associated with cytokine receptors. Upadacitinib has been approved for several diseases, including psoriatic arthritis and atopic dermatitis, and has demonstrated efficacy in psoriasis vulgaris as a secondary endpoint in patients with psoriatic arthritis. We present a case of overlapping psoriasis/chronic hand eczema that, after several therapeutic failures, obtained an excellent clinical response to upadacitinib.

Keywords: Upadacitinib. Psoriasis. Janus kinases.

*Correspondencia:

Luisa M. Guzmán-Pérez

E-mail: guzmanperezluisa@gmail.com

Fecha de recepción: 21-06-2023

Fecha de aceptación: 05-02-2024

DOI: 10.24875/MCUT.23000044

Disponible en internet: 02-10-2024

Med Cutan Iber Lat Am. 2024;52(3):112-115

www.MedicinaCutaneaLA.com

0210-5187/© 2024 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La psoriasis y el eccema son dos enfermedades inflamatorias de la piel que, a pesar de ser frecuentes en la población general, raras veces coinciden en un mismo individuo¹. La afectación cutánea palmoplantar por estas patologías suele tener una gran repercusión en la calidad de vida, debido a su habitual asociación con síntomas locales como prurito o grietas dolorosas, con limitaciones funcionales y marcada afectación de la autoestima². Las lesiones simultáneas de psoriasis y eccema en esta localización representan en muchos casos un desafío terapéutico que da lugar a recidivas frecuentes y tendencia a la cronicidad³. Presentamos un caso de superposición de psoriasis y eccema crónico de manos que tras varios fracasos terapéuticos obtuvo una respuesta clínica excelente al upadacitinib.

Caso clínico

Mujer de 58 años con antecedentes de hipertensión arterial y psoriasis de predominio palmoplantar desde su juventud, con lesiones tipo placas eritematosas descamativas, sin pústulas (Fig. 1), ocasionalmente disueltas sobre las extremidades. No asociaba artritis, pero la afectación cutánea limitaba sus actividades diarias, presentando una puntuación de 19 en el cuestionario de índice de calidad de vida en dermatología (DLQI) y un importante picor de 8/10 según la escala numérica. Recibió numerosas líneas terapéuticas con resultados poco satisfactorios: corticosteroides tópicos potentes y fototerapia (ineficacia), metotrexato (intolerancia digestiva) y acitretina (intolerancia cutánea). Tras el inicio de apremilast presentó inicialmente buena respuesta, pero con pérdida de eficacia tras casi 3 años de tratamiento, coincidiendo con una exacerbación del prurito de predominio palmar y lesiones en los codos. En las manos presentaba placas eritematosas descamativas con algunas vesículas en las caras laterales de los dedos, de aspecto dishidrosiforme (Fig. 2). Por refractariedad a los tratamientos habituales y contraindicación de la ciclosporina debido a su hipertensión arterial, se decide iniciar adalimumab, tras lo cual presentó remisión de las lesiones de los codos, pero franco empeoramiento de las palmas, mostrando exacerbación del componente eccematoso. Se indicó una pauta corta de corticoterapia oral para su control, pero con recidiva al suspenderse. El estudio histopatológico de la piel de las manos mostró solapamiento de datos de eccema crónico y psoriasis (Fig. 3): acantosis con hiperplasia epidérmica regular, atrofia suprapapilar y zonas de ortoqueratosis con



Figura 1. Cara palmar de ambas manos antes del inicio de upadacitinib. Notable descamación sobre fondo eritematoso y fisuras cutáneas.

hipergranulosis subyacente, alternándose con zonas de paraqueratosis y ausencia de capa granulosa. Posteriormente se pautó secukinumab a dosis convencional de psoriasis, con lo que presentó mejoría inicial, pero sin alcanzar el control terapéutico tras 6 meses de tratamiento. Se realizaron pruebas epicutáneas que no mostraron resultados clínicamente relevantes. Debido a que los hallazgos clínico-patológicos predominantes eran compatibles con un cuadro de solapamiento de psoriasis y eccema de manos, se decidió iniciar upadacitinib a dosis de 15 mg/día, observándose una respuesta clínica muy rápida, con remisión completa del picor a las 48 horas y de las lesiones a los 15 días de haber iniciado el fármaco (Fig. 4). Tras 6 meses de seguimiento, la paciente se mantiene asintomática, con DLQI 0 y sin lesiones. Hasta la fecha no ha presentado efecto adverso alguno y se mantendrá en seguimiento para vigilar posibles recaídas.

Discusión

La psoriasis y el eccema son enfermedades que, aunque pueden compartir hallazgos clínicos e histológicos indiferenciables, se describen por una fisiopatología propia con participación de distintos elementos y cascadas inflamatorias conforme a cada una³. La psoriasis se caracteriza por un protagonismo de células T colaboradoras (Th) 1/Th17 y una elevada expresión de filagrina, mientras que el eccema se caracteriza por células Th2/Th22 y baja expresión de filagrina con colonización secundaria por *Staphylococcus aureus*.

Estas diferencias etiopatogénicas explican en parte por qué las terapias biológicas para una enfermedad



Figura 2. Región palmar en mayor detalle. Área donde la afectación cutánea predominaba a expensas de fisuras, descamación y eritema.

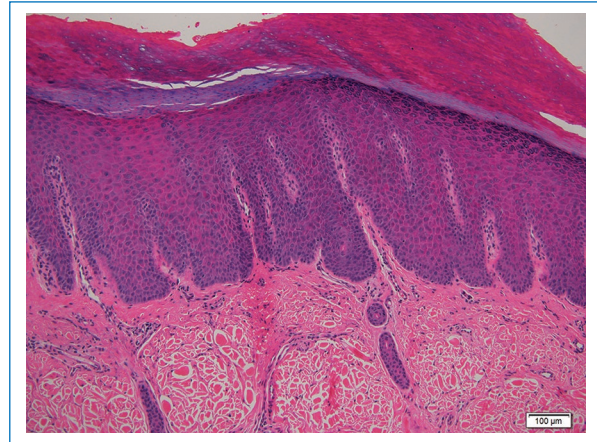


Figura 3. Tinción de hematoxilina-eosina. Superposición de datos histológicos de psoriasis y eccema crónico de manos. La mitad derecha de la imagen muestra ortoqueratosis con hipergranulosis subyacente (eccema), mientras que en la mitad izquierda se observa paraqueratosis con ausencia de granulosa (psoriasis).



Figura 4. Respuesta al upadacitinib. Evidente mejoría con resolución completa de las lesiones a los 15 días de inicio del tratamiento con upadacitinib.

pueden exacerbar o desencadenar la otra, sugiriendo que la supresión de citocinas Th1/Th17 pueden desviar las rutas inflamatorias y detonar enfermedades mediadas por Th2, y viceversa¹. Creemos que la exacerbación del eccema evidenciado en nuestra paciente tras el inicio del adalimumab para la psoriasis se debe a esta reacción que, más que paradójica, es esperable.

Esto resulta interesante desde el punto de vista clínico porque, aunque inhabitual, son enfermedades que pueden coexistir en un mismo individuo^{1,3}. Finalmente, en cuanto al tratamiento, al responder a distintas citocinas, la presentación simultánea de ambas enfermedades dispone de un reducido abanico terapéutico³.

Los inhibidores de Janus cinasas (JAK) proporcionan una opción terapéutica con distinto mecanismo de acción

que, a diferencia de los fármacos biológicos, tiene un efecto combinado en múltiples citocinas proinflamatorias a través de su acción sobre las enzimas JAK⁴.

El upadacitinib es un inhibidor de JAK 1 que posee indicaciones para la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la espondiloartropatía axial/anquilosante, la dermatitis atópica y la colitis ulcerosa. Aunque actualmente no está aprobado para la psoriasis, ha demostrado eficacia en la piel en pacientes con artritis psoriásica. En el estudio SELECT-PSA 1, la proporción de pacientes que lograron una respuesta en el índice de

gravedad del área de psoriasis (PASI) 75/90/100 fue similar o mayor con upadacitinib que con adalimumab en las semanas 56 y 104 de tratamiento⁵.

Gargiulo et al.³ describen una serie de cuatro pacientes que clínicamente presentaban psoriasis y dermatitis atópica superpuestas, todos ellos, al igual que nuestra paciente, con múltiples fracasos terapéuticos previos, afectación palmoplantar y excelente respuesta clínica de ambas afecciones tras el inicio de upadacitinib.

Debido a la patogenia opuesta ya explicada de la psoriasis y el eccema, estos casos podrían requerir abordajes terapéuticos que abarcaran amplias vías inflamatorias, lo que conllevaría diversas limitaciones: los fármacos convencionales (corticosteroides, ciclosporina, metotrexato) no son recomendados a largo plazo por su perfil de seguridad, y las opciones de fármacos dirigidos a citocinas solo serían eficaces si se combinaran agentes biológicos de psoriasis y dermatitis atópica, lo que supondría un costo difícilmente asumible³. En este sentido, los inhibidores de JAK destacarían por ser una opción terapéutica sin estas limitaciones, ya que han demostrado un perfil de seguridad a largo plazo similar al de los fármacos biológicos, pero con un amplio espectro de actividad antiinflamatoria que permitiría su uso en monoterapia⁴.

Conclusión

Aunque la información disponible actualmente sobre el upadacitinib en pacientes con psoriasis cutánea es limitada, la respuesta a este fármaco observada en la paciente que hemos presentado invita a considerarlo como una posible opción terapéutica segura, cómoda y eficaz, por lo que creemos justificado ampliar estudios en este sentido, así como identificar subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse especialmente de su uso, como aquellos con artritis psoriásica asociada, afectación cutánea palmoplantar o componente eccematoso concomitante.

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de la paciente referida en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Al-Janabi A, Foulkes AC, Griffiths CEM, Warren RB. Paradoxical eczema in patients with psoriasis receiving biologics: a case series. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47:1174-78.
2. Chung J, Callis Duffin K, Takeshita J, Shin DB, Krueger GG, Robertson AD, et al. Palmoplantar psoriasis is associated with greater impairment of health-related quality of life compared with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:623-32.
3. Gargiulo L, Ibba L, Pavia G, Avagliano J, Cortese A, Costanzo A, et al. Upadacitinib for the treatment of concomitant psoriasis and atopic dermatitis: a case series. *J Dermatolog Treat.* 2023;34:2183729.
4. Shalabi MMK, Garcia B, Coleman K, Siller A Jr, Miller AC, Tying SK. Janus kinase and tyrosine kinase inhibitors in dermatology: a review of their utilization, safety profile and future applications. *Skin Therapy Lett.* 2022;27:4-9.
5. McInnes IB, Kato K, Magrey M, Merola JF, Kishimoto M, Haaland D, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with psoriatic arthritis: 2-year results from the phase 3 SELECT-PsA 1 study. *Rheumatol Ther.* 2023;10:275-92.