



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

TRATAMIENTOS DE LA ICTIOSIS

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACEÚTICA BIOLÓGICA

PRESENTA:

BEATRIZ CERVANTES GONZÁLEZ

ASESOR PRINCIPAL:

GERARDO LEYVA GÓMEZ





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico por la asistencia otorgada mediante el Programa de Apoyo a Proyectos para Innovar y Mejorar la Educación (PAPIME) con el título “Implementación de nuevas estrategias de fabricación en la enseñanza de formas farmacéuticas no convencionales en el laboratorio de tecnología farmacéutica II de la licenciatura de Química Farmacéutica Biológica de la Facultad de Química”, con número de registro PE205524. Además del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la misma dependencia con el proyecto titulado “Evaluación del efecto de fármacos encapsulados con nanopartículas recubiertas en la inhibición de agregados proteicos de ataxina 7 anormal en modelos neuronales in vitro”, con número de registro IN204722. Finalmente, se agradece al Laboratorio de Investigación Farmacéutico y Biomateriales (LIFAB) por su guía y apoyo en la culminación del presente trabajo.



ÍNDICE.

GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS	1
ÍNDICE DE TABLAS.....	6
ÍNDICE DE FIGURAS	7
1. INTRODUCCIÓN	8
1.1 Planteamiento del problema	9
1.2 Objetivos	9
1.3 Hipótesis	9
2. ANTECEDENTES	10
2.1 Anatomía y fisiología de la piel	10
2.2 Elasticidad de la piel	10
2.3 Sebo.....	11
2.4 Pigmentación de la piel	12
2.5 Hidratación de la piel.....	13
2.6 Pérdida de agua transepidérmica	14
3. ICTIOSIS	15
3.1 Definición	15
3.2 Fisiopatología.....	15
3.3 Clasificación	17
3.4 Epidemiología	21
3.4.1 Ictiosis hereditarias	21
3.4.2 Ictiosis adquiridas	22
4. ICTIOSIS CONGÉNITA AUTOSÓMICA RECESIVA	23
4.1 Fisiopatología.....	23
4.2 Epidemiología	23
4.3 Epidemiología en México	23
5. ICTIOSIS LAMINAR	24
5.1 Fisiopatología.....	24
5.2 Epidemiología	25
5.3 Epidemiología en México	26
6. ASPECTOS ESPECIALES DE LA ENFERMEDAD	26
6.1 Prurito	26



6.2 Hipohidrosis	27
6.3 Problemas nutricionales y de crecimiento	27
6.4 Infecciones recurrentes de la piel.....	28
6.5 Complicaciones oculares	28
6.6 Complicaciones auditivas.....	28
7. TERAPIA FÍSICA	29
7.1 Aditivos de baño.....	30
8. TRATAMIENTOS DE LA ICTIOSIS	32
9. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS DE LA ICTIOSIS	33
9.1 Terapia tópica	33
9.1.1 Emolientes	34
9.1.2 Agentes queratolíticos	38
9.1.3 Retinoides.....	41
9.1.4 Otros agentes tópicos	44
9.1.5 Preparaciones tópicas para sitios específicos	44
9.2 Tratamiento sistémico	46
9.2.1 Etreinato	47
9.2.2 Acitretina.....	47
9.2.3 Alitretinoína e isotretinoína	48
10. TRATAMIENTOS MOLECULARES DE LA ICTIOSIS	50
10.1 Terapia biológica.....	50
10.1.1 Estudios clínicos	50
10.2 Moléculas pequeñas	52
10.2.1 Estudios preclínicos	53
10.2.2 Estudios clínicos	53
10.3 Terapia de reemplazo enzimático	54
10.3.1 Estudios preclínicos	55
10.3.2 Estudios clínicos	56
10.4 Terapia génica	57
10.4.1 Estudios preclínicos	58
10.4.2 Estudios clínicos	59
10.4.3 Herpesvirus.....	60



10.4.4 Métodos no virales	60
11. OTROS TRATAMIENTOS	62
11.1 Trasplante de injerto	62
11.1.1 Estudios clínicos	62
12. MANEJO PSICOSOCIAL, COMUNICACIÓN DEL DIAGNÓSTICO Y CONSEJO GENÉTICO	63
13. DISCUSIÓN	65
14. CONCLUSIONES	68
15. REFERENCIAS.....	69



GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

ABCA12	Subfamilia de cassettes de unión a ATP miembro 12.
ABE	Editor de base de adenina.
ABHD5	Dominio de abhidrolasa que contiene 5, ácido lisofosfatídico aciltransferasa.
acylCer	ω -O-acilceramidas.
AD	Autosómica dominante.
ADN	Ácido desoxirribonucleico.
AHA	Alfa-hidroxiácidos.
ALDH3A2	Aldehído deshidrogenasa 3 miembro de la familia A2.
ALOX12B	Araquidonato 12-lipoxigenasa.
ALOXE3	Araquidonato lipoxigenasa 3.
AP1S1	Complejo proteico relacionado con el adaptador 1 subunidad sigma 1.
AQP3	Acuaporina 3.
AQP10	Acuaporina 10.
AR	Autosómica recesiva.
ARC	Artrogriposis-disfunción renal-colestasis.
ARCI	Ictiosis congénita autosómica recesiva.
ARN	Ácido ribonucleico.
AVET	Receptor de transferrina potenciado por adenovirus.
BHA	Beta-hidroxiácido.
Ca²⁺	Calcio.



GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

CCE	Envoltura celular cornificada.
CCL2	Ligando 2 de quimiocina con motivo C-C.
CE	Envoltura cornificada.
CEDNIK	Disgenesia cerebral, neuropatía, ictiosis y queratodermia.
CERS3	Ceramida sintasa 3.
CHILD	Hemidisplasia congénita con nevo ictiosiforme y defectos en las extremidades.
CLDN 1	Claudin-1.
CLE	Envoltura lipídica de los corneocitos.
CoA	Coenzima A.
CXCL1	Ligando 1 de quimiocina con motivo C-X-C.
CYP4F22	Citocromo P450, familia 4, subfamilia F, miembro 22.
DA	Dermatitis Atópica.
DAC	Dermatitis Alérgica de Contacto.
DLQI	Índice de Calidad de Vida en Dermatología.
EBP	Colestenol Delta-Isomerasa.
ECA	Ensayo clínico aleatorizado.
EE. UU.	Estados Unidos.
EMA	Agencia Médica Europea.
ERCC2/XPD	Reparación por escisión 2 de ERCC, subunidad de helicasa del complejo central TFIIH.
ERCC3/XPB	Reparación por escisión 3 de ERCC, subunidad de helicasa del complejo central TFIIH.
ERT	Terapia de reemplazo enzimático.
FLG	Filagrina.
g	Gramo.
GBA	Glucosilceramidasa beta.



GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

GJB2	Proteína de unión gap beta 2.
GJB3	Proteína de unión gap beta 3.
GJB4	Proteína de unión gap beta 4.
GJB6	Proteína de unión gap beta 6.
GSK951	Inhibidor selectivo de la calicreína-5.
GTF2H5/TTDA	Factor de transcripción general IIH subunidad 5.
h	Hora.
HLA	Antígenos leucocitarios humanos.
HSV-1	Virus del herpes simple-1.
IA	Ictiosis arlequín.
IASI	Área de ictiosis e índice de gravedad.
IC	Ictiosis congénita.
IFAP	Ictiosis folicular-atriquiafotofobia.
IGA	Evaluación global del investigador.
IH	Ictiosis-hipotricosis.
IHCE	Ictiosis-hipotricosis-colangitis esclerosante.
IL	Ictiosis laminar.
IL-4	Interleucina 4.
IL-6	Interleucina 6.
IL-8	Interleucina 8.
IL-13	Interleucina 13.
IL-17	Interleucina 17.
IL-17A	Interleucina 17A.
IL-23	Interleucina 23.
ILC	Ictiosis lineal circunfexa.
JAAD	Revista de la Academia Americana de Dermatología.
km²	Kilómetros cuadrados.
kDa	Kilodalton.
kg	Kilogramo.
KID	Queratitis-ictiosis-sordera.
KLK5	Peptidasa 5 relacionada con la calicreína.



GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

KLK7	Peptidasa 5 relacionada con la calicreína.
KLK14	Peptidasa 5 relacionada con la calicreína.
kPa	Kilopascal.
KRT1	Queratina 1.
KRT2	Queratina 2.
KRT10	Queratina 10.
lb	Libra.
lbs	Libras.
LEKTI	Inhibidor linfoepitelial tipo Kazal.
LIPN	Miembro de la familia de la lipasa N.
LOR	Loricrin.
m²	Metro cuadrado.
MBTPS2	Peptidasa del factor de transcripción unido a la membrana, sitio 2.
MEDNIK	Discapacidad intelectual-enteropatía-sordera-neuropatía periférica-ictiosis-queratodermia.
mg	Miligramo.
min	Minuto.
mm	Milímetro.
NIPAL4	NIPA como dominio que contiene 4.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PAI-2	Inhibidor del activador del plasminógeno 2.
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa.
PEX7	Factor de biogénesis peroxisomal 7.
PEG	Polietilenglicol.
pH	Potencial de hidrógeno.
PHYH	Fitanoil-CoA 2-hidroxilasa.
PNPLA1	Dominio de fosfolipasa similar a patatina que contiene 1.
PSS1	Síndrome de la piel descamada tipo 1.
RARα	Receptor de ácido retinoico alfa.
RARβ	Receptor de ácido retinoico beta.



GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

RARγ	Receptor de ácido retinoico gamma.
RASP	Especies de aldehídos reactivos.
RXLI	Ictiosis recesiva ligada al cromosoma X.
SDR9C7	Familia de deshidrogenasa/reductasa de cadena corta 9C miembro 7.
SE	Eritrodermia escamosa.
SFTI	Inhibidor de tripsina de girasol.
siARN	ARN de interferencia pequeño.
SLC27A4	Portador de soluto familia 27 miembro 4.
SLS	Síndrome de Sjögren-Larsson.
SN	Síndrome de Netherton.
SNAP29	Proteína asociada al sinaptosoma 29.
SPINK 5	Serina proteasa Kazal-tipo 5.
ST14	Transmembrana serina proteasa matriptasa.
STS	Sulfatasa esteroidea.
SUMF1	Factor modificador de sulfatasa 1.
SULT2B1	Sulfotransferasa familia 2B miembro 1.
SXR1096	Inhibidor de proteasa que puede inhibir las proteasas calicreína 5, 7 y 14.
TALEN	Nucleasa efector similar al activador de la transcripción.
TEWL	Pérdida de agua transepidérmica.
Th17	Linfocitos T helper 17.
TGase-1	Enzima transglutaminasa-1.
TGM-1/TG1	Transglutaminasa-1.
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa.
tNG	Nanogeles termosensibles.
UV	Ultravioleta.
VIIS	Índice visual para la gravedad de la ictiosis.
VPS33B	Endosoma tardío y lisosoma asociado.
XR	Recesiva ligada al cromosoma X.
XD	Dominante ligada al cromosoma X.



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Ictiosis no sindrómicas.....18

Tabla 2. Ictiosis sindrómicas.....19

Tabla 3. Agentes tópicos utilizados en ictiosis congénitas.....30

Tabla 4. Aditivos de baño para pacientes con ictiosis.....34



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Principales alteraciones de la piel en la ictiosis.....17

Figura 2. Función alterada de la enzima TGase-1.....25

Figura 3. Aditivos de baños y exfoliación mecánica.....30

Figura 4. Resumen de los tratamientos de la ictiosis.....33

Figura 5. Preparaciones tópicas para diferentes regiones anatómicas.....44



1. INTRODUCCIÓN

La ictiosis es un grupo de trastornos heterogéneos que afectan principalmente el correcto funcionamiento de la cornificación de la piel. La mayoría de estos trastornos son hereditarios y se pueden clasificar en formas sindrómicas y no sindrómicas¹. Independientemente de su clasificación, estos trastornos generalmente son producidos por mutaciones en genes involucrados en diversas funciones celulares en la piel. Estas mutaciones genéticas son las responsables de causar una serie de problemas en la barrera cutánea, que a menudo se manifiestan como características clínicas específicas como hiperqueratosis, descamación de la piel, eritema, fisuras, picazón, inflamación y dolor en la piel².

La ictiosis laminar es una enfermedad genética rara que se clasifica dentro de las formas no sindrómicas de las ictiosis congénitas autosómicas recesivas (ARCI, por sus siglas en inglés). Esta enfermedad está caracterizada por un defecto en la queratinización, lo que conduce a una hiperqueratosis no ampollosa de la piel y se presenta con características clínicas como escamas hiperqueratósicas gruesas, piel tirante, sequedad severa y eritema³.

A pesar de los avances en la comprensión de la patogenia de la ictiosis, actualmente no existe una cura definitiva para las manifestaciones cutáneas de esta enfermedad y los tratamientos utilizados hasta el día de hoy se enfocan en aliviar los síntomas clínicos y mejorar la calidad de vida de las personas afectadas. Estos tratamientos consisten principalmente en humectantes, emolientes, agentes queratolíticos y retinoides orales^{1,2}.

La hidratación y lubricación de la piel son la terapia de primera línea en el tratamiento de la mayoría de los tipos de ictiosis. Esta terapia se utiliza con el objetivo de mejorar la función de la barrera cutánea y para aliviar los síntomas asociados con la sequedad y la acumulación de escamas en la piel mediante la aplicación de cremas y ungüentos con bajas concentraciones de sal, urea o glicerol, que aumentan la capacidad de retención de agua de la capa córnea. Como parte del tratamiento, en las ictiosis con descamación gruesa y un grosor del estrato córneo notablemente aumentado puede ser necesario el uso de agentes



queratolíticos que ayudan a reducir la cohesión de los corneocitos, promover la descamación y disolver las acumulaciones de queratinas y los lípidos en la piel⁴.

Actualmente no existen tratamientos específicos para cada tipo de ictiosis y existe una limitación en ensayos clínicos que demuestren una eficacia convincente de cada una de las sustancias aplicadas, debido a esta limitación, es común recurrir a una multiterapia. Los avances en el desarrollo de terapias moleculares han resultado ser prometedores y podrían ayudar a comprender mejor las bases genéticas de la ictiosis y desarrollar terapias más específicas en el futuro².

1.1 Planteamiento del problema

El presente trabajo pretende difundir los principales tratamientos farmacológicos y los avances en nuevos tratamientos para las manifestaciones cutáneas en pacientes con ictiosis.

1.2 Objetivos

- Describir los tratamientos farmacológicos actuales, las consideraciones para cada uno de ellos y los efectos adversos relacionados.
- Describir y analizar los avances en las terapias basadas en la patogénesis de la ictiosis para demostrar su posible eficacia en los pacientes.

1.3 Hipótesis

A pesar de que no existe una cura definitiva para la ictiosis, los tratamientos tópicos y sistémicos actuales alivian los síntomas de la enfermedad proporcionando una mejor calidad de vida de los pacientes.



2. ANTECEDENTES

2.1 Anatomía y fisiología de la piel

La piel es el órgano más grande del cuerpo y representa aproximadamente el 15% del peso corporal total de un adulto. La piel es la responsable de múltiples funciones vitales, como la protección del cuerpo contra agresores físicos, químicos y biológicos externos, previene la pérdida excesiva de agua y juega un papel muy importante en la termorregulación.

La piel está compuesta por tres diferentes capas: la epidermis, la dermis y el tejido subcutáneo. La epidermis es la capa más externa de la piel y está compuesta principalmente por células llamadas queratinocitos, que son las responsables de sintetizar queratina, una proteína larga y filiforme que proporciona protección a la piel. La dermis es la capa intermedia de la piel y está formada principalmente por la proteína estructural fibrilar conocida como colágeno. La dermis se encuentra sobre el tejido subcutáneo que contiene pequeños lóbulos de células grasas conocidas como lipocitos o adipocitos. La piel no tiene un grosor uniforme en todo el cuerpo y el grosor de estas capas varía dependiendo de la región anatómica. Los párpados tienen la capa epidérmica más delgada de todo el cuerpo, con un grosor de menos de 0.1 mm, mientras que las palmas y las plantas de los pies tienen la capa epidérmica más gruesa, que alcanza a medir aproximadamente 1.5 mm. La dermis es considerablemente más gruesa en la espalda, donde puede ser de 30 a 40 veces más gruesa que la epidermis suprayacente⁵.

2.2 Elasticidad de la piel

La elasticidad es una propiedad de la piel que le permite cambiar y recuperar su forma cuando se estira o se deforma⁶.

Las propiedades elásticas de la piel están directamente relacionadas a la rigidez celular y a la composición de la matriz extracelular como el colágeno, la elastina y la fibrilina-1. El colágeno es una proteína estructural fundamental que forma una red en la dermis de la piel. Proporciona resistencia a la tracción, lo que significa que ayuda a que la piel sea capaz de estirarse y volver a su forma original. La elastina proporciona elasticidad y es una proteína que se encuentra en pequeñas cantidades



en la dermis. La fibrilina-1 es una proteína microfibrilar importante para el ensamblaje de fibras elásticas a partir de elastina⁷.

Los rangos de referencia para la elasticidad normal de la piel pueden variar de persona a persona pero en general estos valores son de 12.1 a 48.4 kPa para el dedo, de 3.5 a 26.0 kPa para el antebrazo, de 6.6 a 28.9 kPa para la pared torácica y de 3.5 a 15.5 kPa para la pared abdominal⁸.

La hidratación de la piel es un parámetro esencial para mantener su elasticidad y por lo tanto en las personas con ictiosis, diversos estudios han revelado que, es común observar una disminución significativa en la elasticidad de la piel. Las causas de la pérdida en la elasticidad de la piel en personas con ictiosis pueden ser multifactoriales como, por ejemplo, puede deberse a una alteración en alguna proteína clave para la elasticidad de la piel, como el colágeno y la elastina, o puede estar relacionado con una modificación en el componente viscoelástico que afecta en la capacidad de retorno de las fibras elásticas a su estado original⁹. La falta de elasticidad extrema de la piel se asocia con una deformidad en flexión de todas las articulaciones, lo que puede limitar la movilidad de manos y pies de las personas con ictiosis debido a que estos están isquémicos, duros y con apariencia cerosa, así como con dígitos distales poco desarrollados¹⁰.

2.3 Sebo

El sebo es un líquido pegajoso y es una mezcla de lípidos no polares. Se compone principalmente de triglicéridos (~16 %), ácidos grasos libres (~33 %), ésteres de cera (~26 %), escualeno (~12 %), ésteres de colesterol (~3 %) y colesterol (~1.5 %). Los ácidos grasos dominantes en el sebo son aquellos con una longitud de cadena de carbono de C16 y C18 y el ácido oleico es uno de los ácidos grasos más comunes en su composición.

La producción de sebo es variable y depende de varios factores como la densidad, región anatómica y la actividad de las glándulas sebáceas. En áreas como el cuero cabelludo, la zona T de la cara, el esternón o las áreas interescapulares, la densidad de las glándulas sebáceas es alta y puede ascender hasta 900 por centímetro



cuadrado de piel. En contraste, en otras áreas del cuerpo, la densidad de las glándulas sebáceas es mucho menor, con menos de 100 glándulas por centímetro cuadrado de piel. Por lo que la baja producción de sebo puede provocar sebatosis o xerosis.

El sebo desempeña un papel fundamental en la formación de la estructura tridimensional de los lípidos en la epidermis, lo que ayuda a mantener la integridad de la barrera cutánea. El sebo actúa como una capa protectora que ayuda a prevenir la proliferación de microorganismos patógenos en la piel, teniendo propiedades tanto proinflamatorias como antiinflamatorias. La cantidad de sebo producido influye en el aumento de la colonización de la piel por numerosos microorganismos que obtienen sustancias nutritivas del sebo, por ejemplo, *Propionibacterium acnes* o levaduras *Malassezia*.

El sebo forma una capa aislante en la superficie de la piel que ayuda a protegerla contra la humedad excesiva y las variaciones de temperatura ambiental. Además, ayuda a mantener la capacidad de retención de agua de la epidermis. La producción adecuada de sebo se correlaciona con un alto nivel de humectación de la capa cornificada. Las propiedades fisicoquímicas del sebo pueden influir en la forma en que la piel absorbe y retiene selectivamente ciertos compuestos aplicados sobre ella¹¹.

2.4 Pigmentación de la piel

Los pigmentos de melanina son producidos en la epidermis por células altamente especializadas, los melanocitos, las cuales son células de origen neural que migran como melanoblastos, hacia la epidermis y los folículos pilosos a través del mesénquima durante el proceso de embriogénesis. La melanogénesis es un proceso complejo y regulado que involucra vías de señalización que pueden interactuar tanto dentro de los melanocitos como en cooperación con otros tipos de células cutáneas. Los melanocitos están localizados en la unión dermoepidérmica, esta ubicación les permite conectarse a través de sus dendritas a aproximadamente 40 queratinocitos y formando así la unidad de melanina epidérmica. La síntesis de melanina en los melanocitos se lleva a cabo en orgánulos llamados melanosomas.



Estos melanosomas son orgánulos distintos y especializados que se encuentran en el interior de los melanocitos y están unidos a su membrana¹².

En personas con piel clara, los queratinocitos tienden a agrupar sus melanosomas pobremente pigmentados sobre los núcleos, mientras que, en las personas con piel más oscura, los melanosomas fuertemente pigmentados se distribuyen de manera más uniforme en los queratinocitos, maximizando así su absorción de luz. La densidad de los melanocitos en la piel puede variar no solo entre individuos, sino también dentro del mismo individuo en diferentes áreas del cuerpo. Por ejemplo, las palmas de las manos y las plantas de los pies tienden a tener una menor densidad de melanocitos en comparación con otras áreas del cuerpo. La densidad de melanocitos en la piel puede verse afectada por factores ambientales, como, por ejemplo, la radiación ultravioleta (UV) crónica (que puede aumentar la densidad de los melanocitos en 3 o 4 veces) o por compuestos tóxicos como la hidroquinona (que puede destruir de forma selectiva y permanente los melanocitos en la piel)¹³.

En las personas que padecen ictiosis ocurre un aumento en la cantidad de melanina. Estudios han sugerido que las alteraciones degenerativas de los melanocitos conducen a su muerte y, por lo tanto, los gránulos de melanina se descargan en la dermis provocando de esta manera un aumento de la pigmentación dérmica¹⁴.

2.5 Hidratación de la piel

El agua es el componente más importante del cuerpo humano por lo que representa aproximadamente el 60 % de la composición total corporal⁶. La barrera epidérmica de la piel tiene la función de regular la pérdida excesiva de agua y la correcta hidratación de la epidermis. La acumulación del agua en la capa córnea de la epidermis se define como la hidratación de la piel.

Existen diversos factores que afectan el nivel adecuado de la humedad en la piel como la cantidad de agua suministrada desde las capas más profundas de la epidermis, la dermis y las glándulas sebáceas, y también la pérdida de agua por evaporación y la capacidad de la capa córnea para la retención de agua, la cual se



ve afectada por la presencia de lípidos de la matriz extracelular y la cubierta proteica de las células.

La capa córnea actúa como una barrera que mantiene el gradiente de agua entre la superficie de la piel y las capas más profundas de la epidermis. La hidratación de los queratinocitos disminuye a medida que las células se desplazan desde la capa basal hasta la superficie de la epidermis. La parte más superficial de la capa córnea es la menos hidratada y se encuentra considerablemente influenciada por factores externos con respecto al contenido de agua.

Al existir una disminución en el contenido de ceramidas, colesterol y ácidos grasos libres de la matriz intracelular esto va a disminuir directamente la humedad de la piel. El ácido hialurónico es el responsable de mantener un nivel adecuado de agua dentro de la dermis debido a sus propiedades hidrofílicas¹⁵.

Estudios han revelado que las personas afectadas por la ictiosis experimentan una disminución en la hidratación de la piel y se han logrado identificar algunas variantes genéticas relacionadas con la ictiosis laminar que afectan las interacciones de las moléculas de agua con los lípidos y las proteínas de la barrera cutánea, lo que ha producido un aumento de la pérdida de agua⁹.

2.6 Pérdida de agua transepidermica

La pérdida de agua de la piel es el resultado de procesos como la sudoración y difusión pasiva transepidermica. El valor de la pérdida de agua transepidermica (TEWL, por sus siglas en inglés) afecta el nivel de humedad de la epidermis por lo que es un parámetro que refleja la integridad de la capa de agua de la epidermis y es un indicador del daño de la barrera de la epidermis.

La pérdida de agua transepidermica es un gradiente de la presión de vapor medido en dos puntos perpendiculares a la superficie de la piel dentro de una cámara abierta y se obtiene un valor cuantitativo de la cantidad de agua que se pierde a través de la epidermis en un período de tiempo determinado. En condiciones ambientales estables, el valor de TEWL oscila entre 4 y 10 g/h/m², dependiendo del área de la piel, sin embargo, este valor puede aumentar significativamente hasta 30



veces más cuando la barrera de la epidermis está dañada. El cambio en el valor de TEWL depende de la estructura de las uniones entre las células de la capa córnea y las capas granulares, estas conexiones son fundamentales para regular la transmisión de agua y otras sustancias disueltas hacia las capas vivas de la epidermis. Los valores más altos de TEWL se encuentran en la piel de las palmas de las manos, las plantas de los pies, la cara, los genitales y las áreas de las articulaciones; mientras que el valor más bajo se encuentra en las pantorrillas. La pérdida excesiva de agua puede desencadenar un proceso más intenso de queratinización, que tiene su manifestación clínica en una excesiva exfoliación y eritema¹³.

3. ICTIOSIS

3.1 Definición

La ictiosis es un término amplio que se utiliza para agrupar los trastornos dermatológicos caracterizados por una piel eritematosa y escamosa generalizada, que regularmente se acompaña de alteraciones en la función de la barrera epidérmica¹⁶. Su nombre deriva de la palabra griega *ichthys* que significa “pez”, debido al aspecto escamoso de la piel afectada¹⁷.

Las ictiosis son un grupo muy heterogéneo de más de 20 enfermedades que pertenecen a un grupo de enfermedades raras: las queratodermias. La extensión y la gravedad de la enfermedad pueden variar significativamente, algunos pacientes presentan síntomas como piel blanda y descamada, mientras que otros llegan a presentar una afectación generalizada extensa, que en ocasiones afecta también a otros órganos además de la piel¹⁸.

3.2 Fisiopatología

Las ictiosis son causadas por diversos trastornos en la diferenciación terminal de las células de la epidermis, lo que resulta en una disminución en la capacidad de la piel para retener agua y un deterioro de la función de barrera de la piel¹⁸.

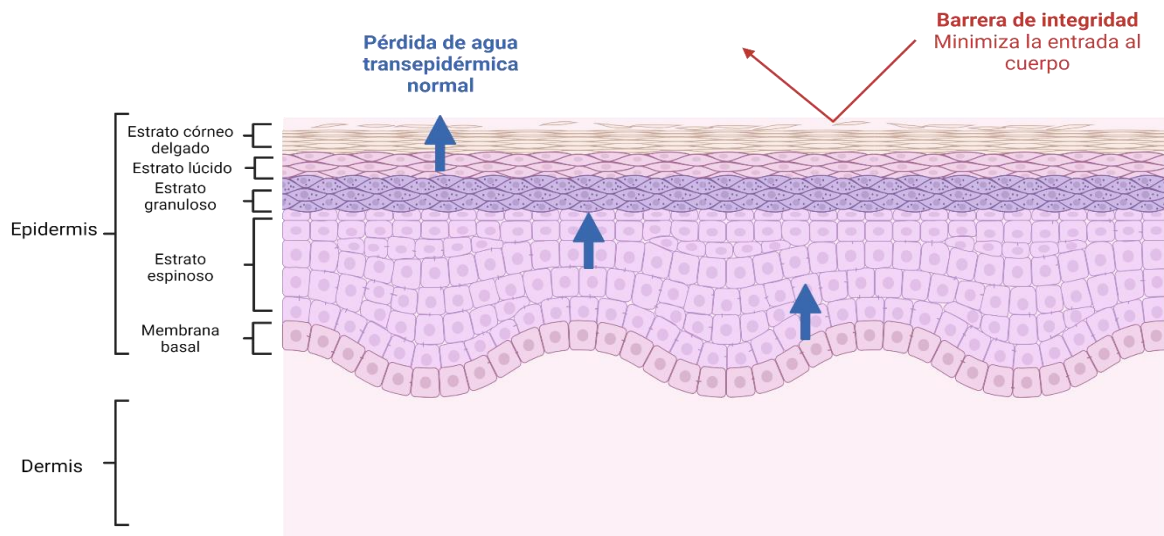
A nivel celular, la epidermis se compone principalmente de queratinocitos. Los queratinocitos se generan gracias a la división de las células madre basales en la



capa más interna de la epidermis y migran hacia la superficie de la piel a medida que se diferencian, pasando por diferentes fenotipos que dan lugar a las distintas capas epidérmicas. Estos cambios fenotípicos conducen a la reorganización del citoesqueleto de los queratinocitos, la producción y secreción de lípidos en el espacio extracelular, el establecimiento de uniones intercelulares y a medida que los queratinocitos continúan su migración hacia la superficie de la piel, se someten a una diferenciación terminal que los convierte en corneocitos. Esta diferenciación culmina en la formación del estrato córneo, una estructura en capas formada por una matriz extracelular lipídica compuesta por lípidos lamelares como ceramidas, colesterol y ácidos grasos, una envoltura lipídica interna rica en ceramidas entrecruzada con la envoltura cornificada (una capa de proteína que reemplaza gradualmente la membrana celular de los queratinocitos en diferenciación terminal) y los corneocitos ricos en proteínas¹⁶.

Así, mutaciones en genes que codifican proteínas indispensables para el establecimiento y el funcionamiento de la barrera cutánea afectan negativamente el proceso normal de queratinización y la homeostasis del estrato córneo, lo que conduce al deterioro de la integridad de la barrera cutánea y produce ictiosis (Fig. 1)².

Piel normal





Piel dañada

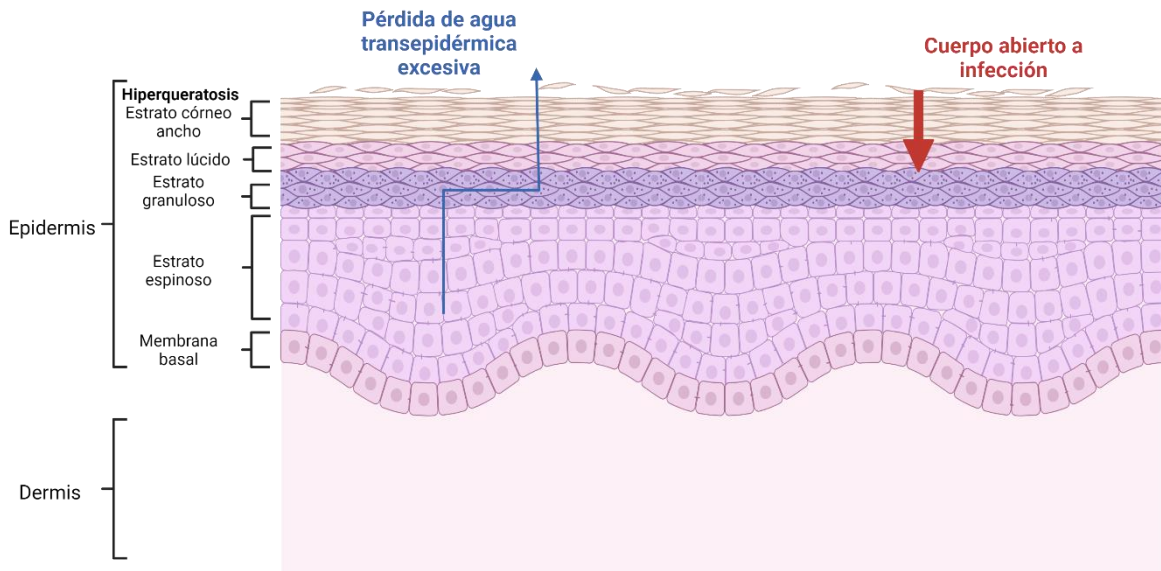


Figura 1. Principales alteraciones de la piel en la ictiosis².

3.3 Clasificación

En el año 2009 un grupo de expertos desarrolló una nueva clasificación de consenso, la cual se basó en una combinación de las características clínicas, fisiopatológicas y moleculares descubiertas hasta el momento, lo que permitió una mejor comprensión de la enfermedad y facilitó la investigación y el estudio de los pacientes¹⁷.

Las ictiosis pueden ser adquiridas o heredadas. Las formas adquiridas pueden ser causadas por varios factores subyacentes, como tumores malignos, enfermedades autoinmunes, trastornos nutricionales o la administración de ciertos medicamentos. Por el contrario, las formas hereditarias de ictiosis siguen patrones de herencia mendeliana, y se deben a mutaciones en genes específicos que codifican una proteína involucrada en la síntesis o el metabolismo de proteínas o lípidos que son importantes en la diferenciación terminal de los queratinocitos, lo que lleva al fenotipo observado, anomalías histológicas y moleculares¹⁶.

Las ictiosis hereditarias pueden dividirse en dos grandes grupos en función de las manifestaciones extracutáneas. Cuando el defecto genético se manifiesta



exclusivamente en la piel se denominan ictiosis *no sindrómicas*, mientras que la presencia de alteraciones en otros órganos o sistemas además de la piel se conocen como ictiosis *sindrómicas*.

A continuación se presentan los diferentes tipos de ictiosis (Tabla 1 y 2), los genes asociados con el trastorno y su modo de herencia¹⁷.

Tabla 1. Ictiosis no sindrómicas¹⁷.

Tipo de ictiosis	Gen afectado	Herencia
<i>Ictiosis comunes</i>		
Ictiosis vulgar	<i>FLG</i>	AD
Ictiosis recesiva ligada a X	<i>STS</i>	XR
<i>Ictiosis congénita autosómica recesiva</i>		
Ictiosis laminar	<i>TGM1/ALOXE3/ ALOX12B/NIPAL4/ CYP4F22/ABCA12</i> , otros	AR
Eritrodermia ictiosiforme congénita	<i>ALOXE3/ALOX12B, TGM1/NIPAL4/ CYP4F22/ABCA12</i> , otros	AR
Ictiosis arlequín	<i>ABCA12</i>	AR
<i>Ictiosis congénita autosuperable</i>		
Bebé colodión autorresolutivo	<i>TGM1, ALOX12B, ALOXE3</i>	AR
Bebé colodión acral	<i>TGM1</i>	AR
<i>Ictiosis en traje de baño</i>	<i>TGM1</i>	AR
<i>Ictiosis queratinopática</i>		
Ictiosis epidermolítica	<i>KRT1/KRT10</i>	AD
Ictiosis epidermolítica superficial	<i>KRT2</i>	AD



Variantes de ictiosis queratinopática		
Ictiosis epidermolítica autosómica recesiva	<i>KRT10</i>	AR
Ictiosis epidermolítica anular	<i>KRT1/KRT10</i>	AD
Ictiosis de Curth-Macklin	<i>KRT1</i>	AD
Nevus epidermolítico	<i>KRT1/KRT 10</i>	Mosaico
Otras ictiosis no sindrómicas		
Queratodermia loricina	<i>LOR</i>	AD
Eritroqueratodermia variabilis	<i>GJB3/GJB4</i>	AD
Síndrome de la piel exfoliada	-	AR

AD: autosómica dominante, AR: autosómica recesiva, XR: recesiva ligada a X.

Tabla 2. Ictiosis sindrómicas¹⁷.

Tipo de ictiosis	Gen afectado	Herencia
Síndrome de ictiosis ligada al cromosoma X		
Ictiosis recesiva ligada a X	<i>STS</i>	XR
Síndrome IFAP	<i>MBTPS2</i>	XR
Síndrome de Conradi-Hunermann-Happle	<i>EBP</i>	XD
Síndromes de ictiosis autosómica recesiva con anomalías capilares prominentes		
Síndrome de Netherton	<i>SPINK 5</i>	AR
Tricotiodistrofia	<i>ERCC2/XPD,</i> <i>ERCC3/XPB,</i> <i>GTF2H5/TTDA</i>	AR
Síndrome IH	<i>ST14</i>	AR



Síndrome IHCE	<i>CLDN 1</i>	AR
<i>Síndromes de ictiosis autosómica recesiva con síntomas neurológicos prominentes</i>		
Síndrome de Sjögren-Larsson	<i>ALDH3A2</i>	AR
Síndrome de Refsum	<i>PHYH/PEX7</i>	AR
Síndrome de MEDNIK	<i>AP1S1</i>	AR
<i>Síndromes de ictiosis autosómica recesiva con desenlace fatal</i>		
Síndrome de Gaucher tipo 2	<i>GBA</i>	AR
Déficit múltiple de sulfatasas	<i>SUMF1</i>	AR
Síndrome CEDNIK	<i>SNAP29</i>	AR
Síndrome ARC	<i>VPS33B</i>	AR
<i>Otras ictiosis sindrómicas</i>		
Síndrome de Chanarin-dorfman	<i>ABHD5</i>	AR
Síndrome KID	<i>GJB2 (GJB6)</i>	AD
Síndrome ictiosis-prematuridad	<i>SLC27A4</i>	AR

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; ARC: artrogriposis-disfunción renal-colestasis; CEDNIK: disgenesia cerebral, neuropatía, ictiosis y queratodermia; IFAP: ictiosis folicular-atricuafotofobia; IH: ictiosis-hipotricosis; IHCE: ictiosis-hipotricosis-colangitis esclerosante; KID: queratitis-ictiosis-sordera; MEDNIK: discapacidad intelectual-enteropatía-sordera-neuropatía periférica-ictiosis-queratodermia; XD: dominante ligada al cromosoma X; XR: recesiva ligada al cromosoma X.



3.4 Epidemiología

3.4.1 Ictiosis hereditarias

La estimación de la prevalencia de la ictiosis resulta ser difícil debido a varios factores. Primero, las ictiosis forman un grupo heterogéneo de enfermedades y cada una de ellas tiene una prevalencia diferente, por lo que se dificulta obtener una estimación precisa de la prevalencia global, ya que los datos tienden a sesgarse hacia las formas más comunes de la enfermedad. En segundo lugar, hay más de 50 ictiosis diferentes, la mayoría de las cuales se consideran raras (menos de un paciente por cada 2,000 personas); por lo que, es más difícil recopilar datos epidemiológicos precisos debido a la baja frecuencia de la enfermedad en la población. Además, la mayoría de los datos disponibles provienen de poblaciones específicas y pueden no ser generalizables a nivel mundial.

La ictiosis vulgar, la forma más común de ictiosis hereditaria, tiene estimaciones variables de prevalencia entre diferentes estudios. Se reportó una prevalencia de 10 en 792 en un estudio inglés. Por el contrario, se notificó una prevalencia de 1 en 5,025 (n = 497,460) en Rusia occidental y se estimó una prevalencia de 1 en 17,372 según los registros hospitalarios de la población judía en Israel.

La ictiosis vulgar también es la forma más común de ictiosis presente en Asia. Se informó que, en Japón, la tasa combinada de portadores de diez mutaciones nulas causantes de ictiosis vulgar en el gen de la filagrina (*FLG*) es del 11.1 %. Cabe mencionar que, la prevalencia de varias mutaciones *FLG* difiere entre las poblaciones asiáticas y europeas. En Europa, dos mutaciones fundadoras extremadamente prevalentes (p.R501X y c.2282del4) representan el 80 % del espectro de mutaciones *FLG*, mientras que en las poblaciones asiáticas se han encontrado más de 30 mutaciones *FLG* de baja prevalencia, las cuales varían mucho entre varios grupos étnicos asiáticos, como las poblaciones china, japonesa, taiwanesa, coreana, malaya e india.

La segunda forma más común de ictiosis hereditaria es la ictiosis recesiva ligada al cromosoma X (RXLI), que afecta casi exclusivamente a los hombres. Su prevalencia fue de 1 en 1, 500 hombres (n = 777.088) en una cohorte de EE. UU., 1 en 5,034



hombres (n = 75.653) en una cohorte del sur de Italia y 1 en 6 190 hombres en una cohorte inglesa. Además, se estimó una prevalencia de 1 en 4,152 varones en base a registros hospitalarios de una provincia española, 1 en 5,250 varones se estimó en base a registros hospitalarios de población judía en Israel y 1 en 9,855 se estimó en base a registros hospitalarios de una provincia japonesa. No se encontraron diferencias raciales en la prevalencia de la enfermedad entre los pacientes del estudio de EE. UU.

Las ictiosis restantes son extremadamente raras (con prevalencias de menos de 1 en 100,000). La prevalencia combinada de todas las ictiosis restantes se estimó en 6.7 por 100,000 según los registros del seguro de salud en los EE. UU., 1.62 por 100,000 según los registros hospitalarios de España, 1.3 por 100,000 según los registros hospitalarios de Francia y 0.17 por 100,000 en Japón.

En Arabia Saudita, 6.7 de cada 1000 pacientes que visitaron un gran centro dermatológico estaban afectados por alguna forma de ictiosis (la mitad de los cuales se clasificaron como ictiosis vulgar). La epidemiología molecular de las ictiosis también podría diferir en Oriente Medio: en una cohorte de 62 pacientes con ictiosis congénita autosómica recesiva (ARCI), *CYP4F22* y *ABCA12* fueron los genes más comúnmente afectados, mientras que *TGM1* y *NIPAL4* son los genes causales más frecuentes en Occidente. Sin embargo, en una cohorte de 19 pacientes con ARCI de Arabia Saudita y Pakistán, las mutaciones *TGM1* y *NIPAL4* fueron las más abundantes.

En una serie de pacientes iraníes con ictiosis vulgar, no se identificaron mutaciones en *FLG*. Sin embargo, un estudio demostró una amplia variabilidad en la frecuencia de alelos variantes patógenas en varios subgrupos de Medio Oriente. Algunas variantes estaban altamente asociadas con antecedentes étnicos específicos, lo que puede facilitar el diagnóstico molecular¹⁶.

3.4.2 Ictiosis adquiridas

La ictiosis adquirida es una afección rara y los datos sobre su prevalencia relativa pueden ser poco fiables debido a varias razones, como las diferentes definiciones



de ictiosis adquiridas utilizadas en varios estudios y la confusión frecuente con la xerosis (piel seca)¹⁶.

4. ICTIOSIS CONGÉNITA AUTOSÓMICA RECESIVA

La ictiosis congénita autosómica recesiva (ARCI) es un grupo heterogéneo de trastornos cutáneos monogénicos raros que se caracteriza por una barrera epidérmica defectuosa que lleva a un aumento de la pérdida de agua transepidérmica (TEWL) y una supuesta hiperqueratosis compensatoria. Al nacer, muchos de los pacientes con ARCI se presentan con una piel que parece un colodión, que es una membrana transparente y apretada que cubre al bebé. Con el tiempo, esta membrana se desprende y la piel asume uno de los subtipos clínicos principales de ARCI: la ictiosis laminar. Las formas graves de ARCI pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de los afectados. Por lo general, requieren tratamiento crónico con retinoides sistémicos¹⁹.

4.1 Fisiopatología

ARCI es causado por mutaciones en cualquiera de los genes: *TGM1*, *ALOXE3*, *ALOX12B*, *ABCA12*, *CYP4F22*, *CERS3*, *NIPAL4*, *PNPLA1*, *SDR9C7*, *LIPN*, *SLC27A4* y *SULT2B1*. La mayoría de estos están involucrados en la biosíntesis de ω -O-acilceramidas (acylCer) y uno codifica para la enzima transglutaminasa-1 (TGM-1) que entrecruza las proteínas de la envoltura cornificada (CE) y también está involucrado en la formación de la envoltura lipídica de los corneocitos (CLE)¹⁹.

4.2 Epidemiología

ARCI es una enfermedad rara y la frecuencia de población promedio de los subtipos individuales suele ser baja, alrededor de 1 en 200,000 individuos en poblaciones no consanguíneas²⁰.

4.3 Epidemiología en México

González-Del Carmen et al. identificaron un conglomerado de pacientes con ARCI en tres municipios de la Región de Altas Montañas del Estado de Veracruz distribuidos en una pequeña región de aproximadamente 1,300 km². Se identificaron 62 pacientes con ARCI en esta región, por lo que, la prevalencia general es de 74



casos por 100,000 habitantes (1:1,348). Sin embargo, la prevalencia incrementa en comunidades específicas como El Campanario (2,352:100,000), Huitzila (843:100,000) y Acatla (550:100,000)²¹. Siendo esta la frecuencia más alta a nivel mundial y, aún así, estar subdiagnosticada.

5. ICTIOSIS LAMINAR

La ictiosis laminar se clasifica como un tipo principal de ictiosis congénita autosómica recesiva de la variedad no sindrómica. La mayoría de los casos de ictiosis laminar están relacionados con mutaciones en el gen que codifica la transglutaminasa 1 (*TGM-1*), sin embargo, también se han identificado mutaciones en otros genes que pueden causar esta afección, incluidos *ALOXE3*, *ALOX12B*, *NIPAL4*, *CYP4F22*, *ABCA12* y otros que aún no se han identificado^{17,22}.

A menudo se manifiesta al nacimiento como bebe colodión, evolucionando con escamas grandes, oscuras y gruesas en la piel, suelen tener una distribución generalizada y un patrón en mosaico, con mínima eritrodermia o ausente, comprometiendo las áreas de flexión de articulaciones, la cara y el tronco. También se suelen presentar problemas oculares como ectropión, eclabión, hipoplasia de cartílagos nasales y auriculares, hipohidrosis que puede llevar a la intolerancia al calor, alopecia cicatricial, alteraciones ungueales (hiperqueratosis subungueal, surcos, pits, paroniquia) y queratodermia palmo-plantar de intensidad variable²².

5.1 Fisiopatología

Esta enfermedad se desarrolla debido a una mutación en el gen transglutaminasa 1 (*TGM1*). El gen *TGM1* está ubicado en el cromosoma 14q11.2 y codifica la enzima transglutaminasa-1 (TGase-1), que tiene un peso molecular de ~90 kDa.

La TGase-1 es una enzima dependiente de Ca^{2+} , que se expresa en los queratinocitos epidérmicos de la piel. Su papel es catalizar proteínas precursoras de reticulación de Nε-(γ-glutamil) lisina, como la loricrina e involucrina. La reticulación de estas proteínas da como resultado la formación de la envoltura celular cornificada (CCE), que es una estructura física esencial para la función de barrera de la piel y que es impermeable al agua. Además, la formación de CCE actúa



como un andamio para la unión de moléculas lipídicas posteriores para formar una envoltura lipídica cornificada normal (CLE) en el estrato córneo de la piel. Cuando la función de la enzima TGase-1, la formación de la CCE y la unión de los lípidos intercelulares se ven comprometidas, dando como resultado un trastorno importante en la diferenciación y descamación de la piel provocando una hiperqueratosis por retención (Fig. 2)²³.

Sección transversal de la epidermis

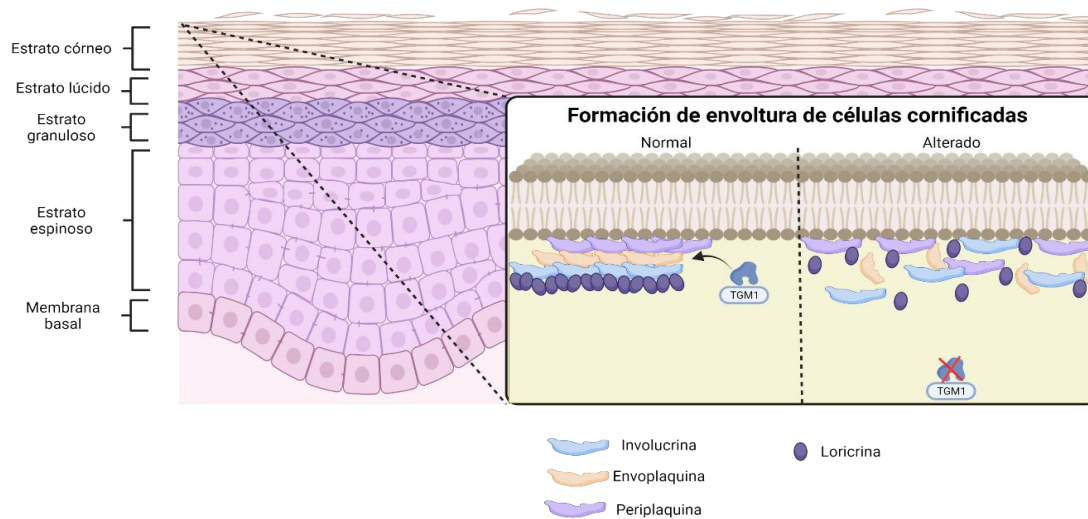


Figura 2. Función alterada de la enzima TGase-1²³.

Las mutaciones en *ABCA12* interfieren en el transporte de sustratos lipídicos a través de las membranas en los cuerpos lamelares. El gen *CYP4F22* se ha identificado en algunos pacientes con ictiosis laminar y se cree que está involucrado en las vías de la lipoxigenasa. Por otro lado, se han observado mutaciones en *ALOX12B* y *ALOXE3*, que codifican lipoxigenasas²³.

5.2 Epidemiología

La ictiosis laminar tiene una incidencia que se estima en alrededor de 1 en 200,000 o 300,000 nacimientos, que puede afectar a individuos de ambos sexos y de todas las razas y no muestra un patrón geográfico definido. Sin embargo, debido a que generalmente se presenta con un patrón autosómico recesivo, se observa con mayor frecuencia en países con alto índice de consanguinidad; aunque existen reportes de casos transmitidos con un patrón de herencia autosómico dominante²⁴.



5.3 Epidemiología en México

Docentes de la Facultad de Química de la UNAM, específicamente del Laboratorio de Investigación Farmacéutica y Biomateriales (LIFAB), han realizado múltiples estudios desde 2020 sobre la genética y el tratamiento de la ictiosis laminar en pacientes localizados en las Altas Montañas de Veracruz, México. Dichos estudios han revelado que las poblaciones que mayoritariamente presentan esta patología en México son comunidades aisladas, donde por un largo período ha predominado cierta endogamia, es decir, familiares cercanos con la mutación han tenido descendencia, lo cual comenzó a incrementar el número de enfermos. Hasta hace no mucho, el país con la mayor afectación era España con uno por cada 30,000 personas, pero en las Altas Montañas de Veracruz se registra hasta el momento un caso por cada 1,400 individuos²⁵.

6. ASPECTOS ESPECIALES DE LA ENFERMEDAD

Independientemente del tipo específico de ictiosis, muchos pacientes suelen experimentar una serie de síntomas y complicaciones que requieren atención y control periódico como picazón, infecciones recurrentes, alteración de la sudoración (hipohidrosis) con intolerancia al calor y diversas complicaciones oculares, auditivas y nutricionales¹⁶.

6.1 Prurito

El prurito puede afectar a la gran mayoría de los pacientes con ictiosis, con cifras que llegan hasta el 93 % y afecta considerablemente la vida diaria de estos. Varias condiciones ambientales, como cambios climáticos, ambientes cálidos y situaciones estresantes, pueden exacerbar la picazón en pacientes con ictiosis y sus efectos, como el rascado, el insomnio, el mal humor y la pérdida de concentración. Los antihistamínicos y los antidepresivos, que a menudo se utilizan para tratar el prurito en otras condiciones, pueden tener un valor limitado en el alivio del prurito en la ictiosis. La fisiopatología específica del prurito en la ictiosis no se ha estudiado sistemáticamente, pero podría estar relacionada con la inflamación de la piel. Se ha observado que la terapia con varios productos biológicos, como dupilumab, ustekinumab y secukinumab, fue eficaz para controlar el prurito en varios tipos de



ictiosis. Estos hallazgos son prometedores, pero aún deben validarse en ensayos controlados antes de que se puedan considerar tratamientos estándar¹⁶.

6.2 Hipohidrosis

La hipohidrosis es un problema importante en pacientes con ictiosis, incluso en aquellos con formas leves de la enfermedad. La disminución de la sudoración aumenta el riesgo de insolación de los pacientes. Por esta razón, es importante limitar la actividad física, especialmente en climas cálidos y buscar un ambiente fresco y cómodo. El uso de aire acondicionado, ventiladores u otros dispositivos de enfriamiento puede ser necesario. La exposición al sol puede tener efectos variables en los pacientes, ya que algunos tipos de ictiosis pueden mejorar con la exposición al sol, mientras que otros pueden empeorar. Aunque la luz ultravioleta puede reducir la inflamación, como se observa en trastornos inflamatorios crónicos comunes como la dermatitis atópica o la psoriasis, también puede dañar la barrera epidérmica. Debido a la fragilidad de la piel en pacientes con ictiosis y la dificultad para aplicar cremas de protección solar, es importante que estos pacientes tomen precauciones adicionales cuando se expongan al sol¹⁶.

6.3 Problemas nutricionales y de crecimiento

La barrera epidérmica deteriorada y la inflamación de la piel pueden aumentar las necesidades calóricas, y el retraso del crecimiento es una preocupación común en niños con formas congénitas de ictiosis. Un estudio observacional prospectivo en 50 niños con ictiosis enfatizó el riesgo de desnutrición en este grupo de edad, particularmente en los pacientes más gravemente afectados y más jóvenes. Se ha descrito raquitismo en muchos pacientes, y las observaciones iniciales sugieren que altas dosis de vitamina D pueden mejorar la presentación clínica en algunos casos, pero se necesita más investigación para validar estos datos. La suplementación de vitamina D y micronutrientes debe basarse en un control regular de los parámetros clínicos, bioquímicos, hormonales y nutricionales, para garantizar una administración adecuada según las necesidades individuales de cada paciente¹⁶.



6.4 Infecciones recurrentes de la piel

La barrera epidérmica deteriorada en pacientes con ictiosis puede favorecer la colonización de microorganismos, incluyendo bacterias, virus y hongos. Esta colonización a menudo se reconoce por un olor característico, que a veces puede ser desagradable en pacientes con un engrosamiento prominente de la piel (hiperqueratosis) similar a la ictiosis epidermolítica. Aunque se desconoce la incidencia exacta de infecciones en pacientes con ictiosis, algunas formas específicas, como la ictiosis epidermolítica, el síndrome de Netherton y el síndrome KID son especialmente propensas a infecciones recurrentes de la piel y pueden pasar desapercibidas o ser difíciles de tratar debido a la naturaleza de la piel afectada. En casos de sospecha, se recomienda realizar cultivos microbiológicos y antibiogramas de forma rutinaria para identificar los microorganismos responsables de la infección y así proporcionar una terapia tópica o sistémica adecuada¹⁶.

6.5 Complicaciones oculares

Las complicaciones oculares son comunes en todos los tipos de ictiosis. La descamación y tirantez de los párpados, la conjuntivitis y las anomalías de las pestañas son síntomas frecuentes en los pacientes y pueden llegar a provocar daños en la córnea. El cuidado de los ojos en pacientes con ictiosis a menudo incluye lubricación ocular profiláctica frecuente, especialmente durante la noche cuando el ectropión puede impedir que los párpados se cierren completamente. El tazaroteno tópico y las inyecciones de ácido hialurónico se han utilizado con éxito para tratar el ectropión y mantener la integridad de la superficie ocular. El tratamiento quirúrgico del ectropión palpebral suele ser decepcionante y las recurrencias son comunes¹⁶.

6.6 Complicaciones auditivas

La descamación excesiva en el canal auditivo externo puede llevar al taponamiento de los oídos y predispone a los pacientes a la pérdida auditiva conductiva y a las infecciones recurrentes del oído externo y medio que pueden causar daño permanente al tímpano. La pérdida auditiva puede tener implicaciones tempranas en la comunicación, el procesamiento auditivo, el desarrollo del lenguaje, el



progreso y los logros educativos y el desarrollo psicosocial y cognitivo. Por lo tanto, es esencial abordar las complicaciones auditivas de manera temprana y efectiva dándole un seguimiento regular por parte de un otorrinolaringólogo. El prurito y el dolor de oído son quejas comunes en pacientes con ictiosis en todos los grupos de edad. Estos síntomas pueden tener diversas causas, desde la descamación en el canal auditivo hasta diversos grados de otitis (infección del oído medio) y el tratamiento debe ser individualizado según la causa subyacente¹⁶.

7. TERAPIA FÍSICA

A pesar de la falta de estudios rigurosos, la experiencia clínica y los informes de pacientes indican que la balneoterapia puede ser beneficiosa en el manejo de la ictiosis²⁶. El baño tiene un efecto suavizante en el estrato córneo de la piel, lo que ayuda a eliminar mecánicamente las escamas y proporcionar alivio de la sequedad y la incomodidad cutánea, pero puede requerir mucho tiempo y dedicación¹⁶.

Para el pretratamiento, se recomienda un breve baño de vapor que puede durar entre 5 y 15 minutos, dependiendo de la tolerancia del paciente y la respuesta de su piel, con temperatura controlada o una ducha de vapor; dicho pretratamiento tiene como objetivo principal hidratar completamente la piel y suavizar las hiperqueratosis. Dado que muchos pacientes tienen una menor capacidad para transpirar y pueden ser propensos a la hipertermia (aumento de la temperatura corporal), es importante controlar la temperatura del baño de vapor o la ducha de vapor. Un ambiente de vapor más frío puede ser más seguro para estos pacientes, ya que reduce el riesgo de hipertermia²⁷.

El proceso de bañarse o ducharse diariamente durante un período de 30 a 60 minutos al menos una vez al día es una parte importante del cuidado de la piel en pacientes con ictiosis. Durante el baño o la ducha, las escamas se pueden eliminar frotando suavemente con la mano o utilizando instrumentos como esponjas, limas, paños de microfibra o piedra pómez. También puede ser necesario el uso cuidadoso de tijeras para escamas grandes parcialmente adheridas o, en áreas con palmas y plantas engrosadas, un desbridamiento afilado con bisturí (Fig. 4)¹⁶.



7.1 Aditivos de baño

Los aditivos para el baño son una parte importante del cuidado de la piel para pacientes con ictiosis y se utilizan con diferentes propósitos según las necesidades individuales del paciente: reposición de lípidos o queratólisis (Tabla 4)²⁷.

Estos aditivos como el cloruro de sodio, bicarbonato de sodio, hipoclorito de sodio y el ácido acético/vinagre son útiles para reducir el olor (que se cree que es el resultado del crecimiento bacteriano en la incrustación excesiva), el prurito y ayudan con la exfoliación (Fig. 3)²⁸.



Figura 3. Aditivos de baños y exfoliación mecánica²⁸.

Tabla 3. Aditivos de baño para pacientes con ictiosis²⁷.

Aditivo de baño	Tips y recomendaciones
Bicarbonato de sodio	Agregar dos puños de bicarbonato de sodio a una tina de agua (para crear una solución con un pH aproximado de 8). Usar hasta 3 veces por semana.
Hipoclorito de sodio	Agregar de 0.5 a 1 taza de hipoclorito de sodio a una tina de agua para obtener una concentración al 0.01 %.*



MARCO TEÓRICO

Vinagre diluido	Agregar 1 parte de vinagre a 5 partes de agua de baño.
Baños de sal	Agregar 0.25 lb de sal por galón de agua; 5 lbs en 0,5 tinas o 7.5 lbs en 1 tina para crear una concentración de sal cercana al agua de mar (aproximadamente 3.5 %).

*Reduce eficazmente el olor por crecimiento bacteriano, a pesar de tener una concentración de <0. 025 % que se dice que es bactericida.

Se ha demostrado que los siguientes aditivos para el baño tienen efectos queratolíticos: hidrogenocarbonato de sodio (polvo de bicarbonato de sodio de calidad farmacéutica o en forma de bicarbonato de sodio), almidón de trigo (*amylum tritici*), almidón de arroz (*amylum oryzae*) y almidón de maíz (*amylum maydis*). El hidrogenocarbonato es alcalino y puede aumentar el pH del agua del baño; este aumento de pH puede ablandar y aflojar la hiperqueratosis, lo que facilita la eliminación de las escamas y se cree que esto ocurre a través del aumento de la actividad de las serina proteasas en la piel. Este tratamiento es recomendado sólo para pacientes ≥ 1 año de edad; para bebés y niños, la concentración debe ser reducida a la mitad (aproximadamente 3 g por litro). Cabe mencionar que se puede usar bicarbonato de sodio disponible comercialmente en lugar de carbonato ácido de sodio.

Los aceites, por sí mismos, generalmente no tienen ningún efecto queratolítico para suavizar o eliminar las escamas en pacientes con ictiosis. Sin embargo, requieren un mayor esfuerzo en la limpieza de la bañera debido a la acumulación de aceite, y existe el riesgo de resbalones y caídas debido a las superficies resbaladizas. Otra forma común de usar aceites es aplicarlos directamente sobre la piel después del baño, mientras la piel aún está húmeda. Esto ayuda a sellar la humedad en la piel. Sin embargo, los efectos de los aceites pueden ser temporales y pueden desaparecer después de secarse con una toalla.



Bañarse en agua que contenga cloruro de sodio regular o sal del Mar Muerto puede ser beneficioso para promover la hidratación y la queratólisis. Sin embargo, los pacientes con ictiosis eritrodérmica, síndrome de Comèl-Netherton e ictiosis con áreas erosivas pueden experimentar sensaciones de ardor incómodas, esta reacción es considerada una desventaja de esta opción terapéutica. Con la mayoría de las otras formas de ictiosis, la sensación de ardor disminuye a medida que los pacientes se acostumbran al tratamiento. La concentración de sal puede variar, se puede aumentar del 1 % al 8 % sin complicaciones significativas. Sin embargo, es importante considerar que usar concentraciones más altas de sal pueden causar la corrosión del sistema de plomería, por lo tanto, esta forma de tratamiento generalmente se reserva para pacientes hospitalizados o los que asisten con su dermatólogo en su consultorio. Por otro lado, se recomienda que para niños la concentración de sal no exceda del 3-4 % para evitar cualquier incomodidad o irritación excesiva en la piel²⁷.

Algunos pacientes han señalado el uso de bañeras que producen microburbujas y dispositivos portátiles que utilizan tecnología de micro/nanoburbujas como una buena opción en el tratamiento para mejorar la hidratación y exfoliación de la piel, así como para disminuir la irritación, la carga bacteriana y el olor. Sin embargo, ningún estudio ha comprobado su beneficio para los diferentes tipos de ictiosis²⁸.

8. TRATAMIENTOS DE LA ICTIOSIS

Después de los baños diarios de la balneoterapia, se debe asegurar la reposición tópica de lípidos para mantener la hidratación de la piel lograda por el baño²⁷.

La elección del tratamiento para la ictiosis depende de varios factores, incluyendo: la morfología (es decir, descamación, hiperqueratosis), la distribución de la enfermedad, la presencia o ausencia de inflamación o erosiones, la gravedad de la enfermedad y la edad del paciente²⁸. Por estas razones no existe un tratamiento definitivo para esta condición. Sin embargo, actualmente existen tratamientos que ayudan a los pacientes en el aumento de la hidratación y lubricación de la piel para mejorar la descamación, reducir el TEWL y, en general, restaurar la función de la



barrera de la piel². Por otro lado, se han investigado nuevos desarrollos en el tratamiento molecular de la ictiosis (Fig. 4).

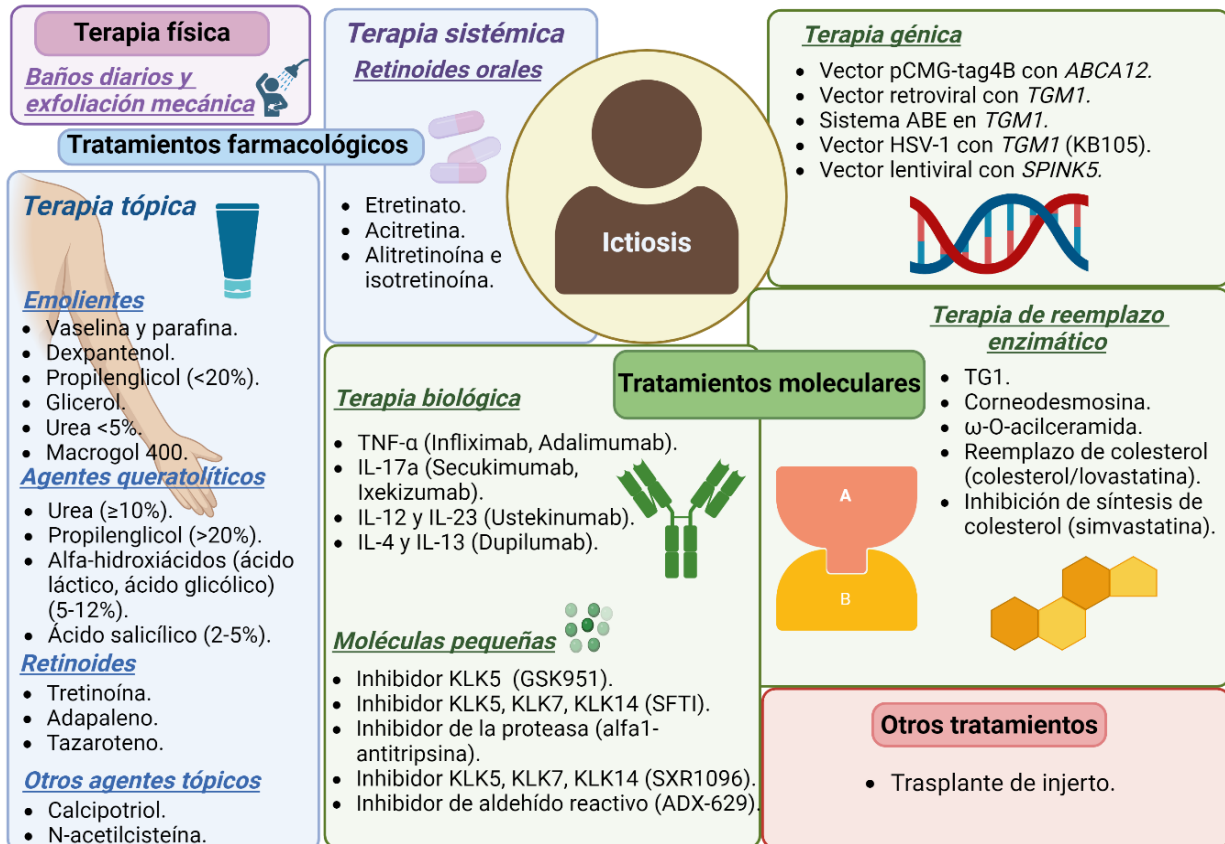


Figura 4. Resumen de los tratamientos de la ictiosis^{1,28}.

9. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS DE LA ICTIOSIS

9.1 Terapia tópica

Los agentes tópicos son un componente fundamental en el tratamiento de la ictiosis ya que ayudan a reducir las escamas, las molestias en la piel y el prurito, y pueden mejorar el aspecto general de la piel por lo que representan el tratamiento de primera línea de la enfermedad. Hay una variedad de agentes tópicos disponibles (Tabla 3). Se pueden utilizar como monoterapia o en combinación con retinoides orales²⁸. También se utilizan agentes queratolíticos y emolientes, por ejemplo, el cloruro de sodio, la urea y el glicerol ayudan a mejorar la hidratación de la piel, mientras que el ácido salicílico, los alfa-hidroxiácidos (AHA) como el ácido láctico y



glicólico y la urea (>5 %) han sido ampliamente estudiados como agentes queratolíticos².

Tabla 4. Agentes tópicos utilizados en ictiosis congénitas²⁸.

<i>Agentes hidratantes</i>	Urea (<5 %) Propilenglicol (<20 %) Dexpantenol Macrogol 400 Glicerol (glicerina)
<i>Agentes lubricantes</i>	Petrolato/Vaselina Parafina
<i>Agentes queratolíticos</i>	Urea (≥ 10 %), hasta 40 % Propilenglicol (>20 %) Alfa-hidroxiácidos (ácido láctico, ácido glicólico) (5-12 %) Ácido salicílico (2-5 %), hasta 25 %
<i>Retinoides tópicos</i>	Tazaroteno, adapaleno
<i>Otros agentes tópicos</i>	Calcipotriol (análogo de la vitamina D) N-acetilcisteína

9.1.1 Emolientes

Los emolientes hidratan la barrera de la piel y evitan la pérdida de agua transepidérmica al sellar el estrato córneo mediante la formación de una capa. Proporcionan diferentes grados de hidratación, lubricación y oclusión dependiendo de su formulación y contenido de agua a lípidos. La vaselina y la parafina son agentes lubricantes seguros y económicos, pero su efecto oclusivo puede interferir con la sudoración y ser cosméticamente intolerable, por lo que los pacientes suelen preferir cremas emolientes menos grasosas que proporcionen una hidratación efectiva y que contengan glicerol, urea (<5 %), propilenglicol (<20 %) o dexpantenol. La frecuencia de aplicación de las cremas hidratantes debe adaptarse a las necesidades individuales del paciente y depende de la gravedad de la ictiosis por lo



que, en general, se recomienda la aplicación de emolientes al menos dos veces al día¹⁶.

9.1.1.1 Propilenglicol

El propilenglicol es un compuesto que ha sido estudiado por su capacidad de potenciar la penetración cutánea y su posible efecto queratolítico en la piel a determinadas concentraciones. Este efecto se ha relacionado con cambios en la conformación de la α -queratina y otras proteínas queratinizadas del estrato córneo, estas proteínas cambiaron de hélice α a hoja β . Por tanto, los tratamientos a base de propilenglicol pueden ser efectivos en casos de hiperqueratosis. También se ha utilizado en combinación con otros fármacos, como el ácido salicílico, para tratar trastornos hiperqueratósicos. Sin embargo, es importante tener precaución con el uso de propilenglicol, ya que se ha relacionado con efectos tóxicos en diversas formas de administración, incluyendo la administración tópica, oral e intravenosa. Los efectos adversos incluyen toxicidad del sistema nervioso central, hemólisis, hiperosmolaridad, arritmias cardíacas, acidosis láctica y reacciones cutáneas eccematosas².

9.1.1.1.1 Estudios clínicos

Goldsmith et al. observaron la efectividad del propilenglicol con oclusión en el tratamiento de diferentes tipos de ictiosis. En el estudio, se les proporcionó a los pacientes soluciones acuosas al 40 % y 60 % de propilenglicol y se les pidió aplicarlo diariamente como tratamiento tópico en las áreas afectadas de su piel y que cubrieran estas áreas durante la noche. Se concluyó que, después de 2 a 3 aplicaciones casi todas las escamas en pacientes con diferentes tipos de ictiosis, incluyendo la ictiosis ligada al cromosoma X y la ictiosis vulgar, pudieron eliminarse fácilmente durante el baño. La dilución al 60 % de propilenglicol fue más efectiva que la dilución al 40 % en la eliminación de las escamas. Se observó que el tratamiento con propilenglicol fue más efectivo cuando se seguía de oclusión. Esto significa que cubrir las áreas tratadas durante la noche con un apósito o vendaje parece ser crucial para el éxito del tratamiento. Se sugirió que la aplicación intermitente es necesaria para mantener la piel libre de escamas²⁹.



9.1.1.2 Dexpantenol

Este medicamento es un análogo alcohólico de la vitamina B5 (ácido pantoténico), que se convierte en un componente de la coenzima A (CoA) cuando se absorbe por la piel. El dexpantenol se ha aplicado en formulaciones tópicas para mejorar la hidratación de la piel, particularmente en el estrato córneo, y también para reducir la pérdida de agua.

Cabe destacar que la eficacia del dexpantenol como reparador de la piel podría estar relacionada con la modulación génica por parte de este componente. Se ha observado que el dexpantenol promueve la expresión de ciertas interleucinas (IL-6 e IL-8) y quimiocinas (CCL2 y CXCL1). La expresión aumentada de interleucinas y quimiocinas podría estar relacionada con la capacidad del dexpantenol para promover la regeneración y reparación de la piel².

9.1.1.2.1 Estudios clínicos

En 2002, Proksch et al. evaluaron la capacidad de una crema de dexpantenol al 5 % para reparar la barrera cutánea en 20 sujetos con lesiones cutáneas inducidas por lauril sulfato de sodio comparándolo con el tratamiento de una crema sin dexpantenol (placebo). Los resultados mostraron que el tratamiento con la crema de dexpantenol aumentó significativamente la hidratación en el estrato córneo en comparación con el placebo. Además, la crema de dexpantenol al 5% mejoró la reparación de la barrera cutánea y redujo el enrojecimiento de la piel. Del mismo modo, Biro et al. compararon los efectos de Bepanthol® (5 % dexpantenol) y su placebo. Los resultados indicaron que la hidratación del estrato córneo se mantuvo estable en los sitios tratados con dexpantenol al 5 %, mientras que disminuyó en los sitios con tratamiento con placebo².

9.1.1.3 Polietilenglicol (Macrogol 400)

El polietilenglicol (PEG), específicamente Macrogol 400, es un agente emulsificante de aceite en agua que tiene propiedades higroscópicas, lo que significa que es capaz de atraer y retener agua. Cuando se aplica sobre la piel, puede ayudar a hidratar la capa córnea (la capa más externa de la piel) al retener la humedad. Es importante destacar que el PEG 400, en bases anfífilas a concentraciones de 20



a 30%, también puede tener una leve eficacia queratolítica. Sin embargo, existe un debate sobre si la absorción percutánea de PEG puede afectar la osmolaridad de la sangre. Hasta la fecha, no hay consenso sobre si el PEG debe evitarse en el primer y segundo año de vida, por lo que, esta cuestión continúa siendo un tema de investigación²⁷.

9.1.1.4 Glicerol

El glicerol es un compuesto con propiedades higroscópicas con la capacidad de atraer y retener agua del ambiente y de las capas más profundas del estrato córneo. Este compuesto presenta importantes propiedades farmacológicas, como la hidratación de la capa córnea, un efecto queratolítico y una función protectora de la piel contra las irritaciones. Además, el glicerol presenta un efecto desmolítico, reduciendo la presión intraepidérmica sobre los lípidos intracelulares y promoviendo un estado líquido cristalino de los lípidos en la piel. También, estimula la expresión génica de proteínas llamadas acuaporinas, específicamente AQP3 y AQP10, que desempeñan un papel importante en la regulación del transporte de agua en la piel, contribuyendo a la homeostasis del agua en la epidermis².

9.1.1.4.1 Estudios clínicos

Blanchet-Bardon et al. evaluaron la eficacia de Dexeryl® (una crema emoliente que contiene glicerol al 15 % y parafina al 10 %) en el tratamiento de formas de ictiosis no ampollosas en sujetos menores de 18 años. En el estudio, se llevaron a cabo pruebas en las que se comparó la aplicación de Dexeryl® con la aplicación de un placebo. Los resultados del estudio mostraron que los excipientes solos (es decir, el placebo) tuvieron una acción terapéutica menor en comparación con la crema que contenía glicerol y parafina.

Por otro lado, Lodén et al. investigaron los efectos de una crema que contenía un 20 % de glicerol en comparación con su crema placebo en términos de hidratación de la piel y la función de barrera cutánea. Los resultados del estudio indican que después de 10 días de tratamiento, la crema que contenía glicerol al 20 % tuvo un impacto significativo en la piel, lo que sugiere que esta sustancia aumentó la hidratación de la piel y restableció la función de la barrera epidérmica².



9.1.2 Agentes queratolíticos

9.1.2.1 Urea

La urea es un componente natural del factor de hidratación natural de la piel, que es una mezcla de humectantes presentes en el estrato córneo. Se ha informado que la presencia de urea puede contribuir a preservar las propiedades físicas de los sistemas de lípidos en la epidermis, especialmente en condiciones secas. La urea también se ha asociado con la estimulación de la síntesis de ciertas proteínas cornificadas de la envoltura, como la involucrina y la filagrina. La filagrina, en particular, desempeña un papel crucial en la estructura y la función de la epidermis y se ha relacionado en la patogenia de la ictiosis.

Por lo tanto, la urea es un potente humectante que puede aumentar el contenido de agua en el estrato córneo y se ha asociado con la reducción de la proliferación de células epidérmicas. Se ha informado que la urea tiene efectos antimicrobianos y contribuye a la regeneración de la barrera cutánea y, por otro lado, la urea ayuda a retener la fluidez del estrato córneo, lo que facilita la penetración de otros principios activos. Sin embargo, la urea puede tener una consistencia y textura inadecuada para todos los usuarios, especialmente para los niños. La preferencia por la textura y la sensación de un producto en la piel puede variar de una persona a otra, y los niños pueden tener preferencias específicas en cuanto a la sensación de los productos que utilizan en su piel.

La urea se ha empleado en distintas formulaciones tópicas, como cremas, emulsiones o espumas en diferentes concentraciones, y hasta la fecha, no se han informado resultados adversos. Sin embargo, la concentración de urea en estas formulaciones puede tener un impacto en su acción terapéutica. Las concentraciones más bajas, generalmente $\leq 10\%$, tienden a tener un efecto humectante, en contraste, las concentraciones más altas, $\geq 10\%$, tienden a tener un efecto queratolítico. La elección de la concentración dependerá de los objetivos del tratamiento y las necesidades individuales de la piel².



9.1.2.1.1 Estudios clínicos

Tadini et al. evaluaron la eficacia de una loción que contiene urea al 10 % como tratamiento para la ictiosis, la cual fue aplicada dos veces al día durante 4 semanas, en comparación con una crema emoliente estándar a base de parafina y glicerol. Los autores informaron que la loción a base de urea demostró un aumento significativo en la hidratación de la piel y redujo los defectos de la piel asociados con la ictiosis, como descamación, fisuras y enrojecimiento excesivo. Además, la loción a base de urea tuvo un mejor desempeño en términos de mejora de la piel y alivio de los síntomas de la ictiosis. También, se menciona en los resultados del estudio que el tratamiento con urea aumentó la expresión de filagrina. Esto es relevante ya que la filagrina desempeña un papel importante en la formación y función de la barrera cutánea, y su deficiencia se ha asociado con afecciones de la piel como la ictiosis.

Küster et al. evaluaron la capacidad humectante y queratolítica de una loción llamada Laceran, que contenía urea al 10 %, en comparación con una loción sin urea utilizada como control, en un grupo de 60 niños durante un período de 8 semanas. Los resultados del estudio indicaron que la loción que contenía urea al 10 % tenía un efecto superior en términos de humectación y acción queratolítica en comparación con la loción sin urea².

9.1.2.2 Alfa-hidroxiácidos (AHA)

Los AHA, como el ácido láctico y el ácido glicólico, se utilizan como tratamiento para disminuir las escamas acumuladas en pacientes con ictiosis. Sin embargo, su aplicación puede producir irritación y eritema y puede aumentar la sensibilidad de la piel a la luz ultravioleta por lo que su uso es limitado. El ácido láctico es un agente humectante efectivo que presenta una mayor capacidad higroscópica en comparación con el glicerol y la urea. La eficacia terapéutica del ácido láctico se debe a su capacidad de reducir las uniones intracelulares en el estrato córneo de la piel, lo que facilita la eliminación de células muertas y la renovación celular. La concentración máxima típica del ácido láctico en formulaciones es del 12 %. Concentraciones más altas pueden ser irritantes para la piel y, en casos extremos,



pueden tener efectos sistémicos, como la acidosis metabólica. A menudo se combina con otros agentes en las formulaciones para mejorar la eficacia sin causar irritación excesiva.

9.1.2.2.1 Estudios clínicos

En el estudio de Ganemo et al. se comparó la eficacia de una crema grasa (Locobase®) que contenía un 5 % de ácido láctico y un 20 % de propilenglicol vs. otra combinación que consistía en un 5 % de urea en Locobase®, un 20 % de propilenglicol en Locobase®, y la combinación de un 5 % de ácido láctico y un 20 % de propilenglicol en la crema Essex®. Los resultados del estudio indicaron que ambas formulaciones que contenían un 5 % de ácido láctico y un 20 % de propilenglicol mostraron una mejora notable en la barrera cutánea en 20 pacientes con ictiosis laminar. Basándose en los hallazgos, los autores del estudio recomendaron un enfoque de tratamiento inicial que consiste en la aplicación de ácido láctico y propilenglicol dos veces al día para reducir la hiperqueratosis. Luego, sugirieron combinar este tratamiento con una crema reparadora para mantener y mejorar aún más la función de la barrera cutánea.

Khalil et al. evaluaron el efecto de un tratamiento de una crema de ácido glicólico en concentraciones de 10-20 % y una combinación de crema de lovastatina al 2 % y colesterol al 2 % en 15 pacientes con ictiosis congénita. Los autores informaron que después de 2 y 3 meses de tratamiento, se observó una reducción notable en la severidad de la ictiosis congénita en los pacientes estudiados. La reducción en la severidad fue del 33.7 % después de 2 meses y aumentó al 57.5 % después de 3 meses de tratamiento. Esto sugiere que el tratamiento fue efectivo en la mejora de la condición de la piel de los pacientes².

9.1.2.3 Ácido salicílico

El ácido salicílico es un beta-hidroxiácido (BHA) con efectos queratolíticos y comedolíticos debido a su estructura lipofílica. Se ha empleado en varios productos para la piel, como cosméticos y productos para el tratamiento de la piel seca, el acné y la psoriasis, entre otros. Se ha propuesto que el efecto queratolítico del ácido salicílico se basa disolviendo las uniones entre las células de la epidermis



(corneocitos), lo que facilita la eliminación de las células muertas de la piel. Además, el ácido salicílico puede disminuir el pH de la capa córnea, contribuyendo a un ambiente más ácido en la superficie de la piel, lo que favorece la hidratación y puede mejorar la suavidad de la piel².

9.1.2.3.1 Estudios clínicos

Bashir et al. evaluaron la descamación de la piel producida por el ácido salicílico; estos autores cambiaron el pH de las formulaciones de ácido salicílico y encontraron que cambiar el pH de las formulaciones de ácido salicílico no afectó significativamente su eficacia en términos de descamación de la piel. Sin embargo, los autores observaron que la toxicidad dérmica local aumentó en formulaciones con pH ácido. El estudio señala que no es recomendado el uso de ácido salicílico como tratamiento para neonatos y lactantes debido al riesgo de acidosis metabólica que podría producir así como su uso en áreas extensas del cuerpo².

9.1.3 Retinoides

La familia de los retinoides comprende la vitamina A (retinol) y sus derivados naturales y sintéticos. Los efectos de los retinoides sobre la piel han sido ampliamente estudiados durante muchos años y se ha demostrado que estos estimulan la síntesis de procolágeno, mejoran la proliferación de fibroblastos, inhiben enzimas como las metaloproteinasas que degradan la matriz extracelular, facilitan la descamación, adelgazan el estrato córneo, y poseen propiedades antiinflamatorias. Estos efectos hacen que los retinoides sean una opción prometedora para el tratamiento de afecciones cutáneas como la ictiosis. En este sentido, la tretinoína es uno de los retinoides más empleados; sin embargo, presenta algunos efectos adversos, como ardor, escozor, enrojecimiento, sequedad y puede promover la descamación de la piel.

Además, debe usarse con extrema precaución durante el embarazo debido a su asociación con posibles defectos de nacimiento y anomalías craneales. Por estos motivos, en los últimos años las investigaciones se han centrado en buscar compuestos alternativos más seguros como el adapaleno y el tazaroteno².



9.1.3.1 Tretinoína

La tretinoína (ácido transretinoico) es un metabolito retinoide de la vitamina A natural que se une y activa 3 receptores de ácido retinoico nuclear (RAR α , RAR β y RAR γ). Estos receptores pueden actuar para modificar la expresión génica, la síntesis de proteínas y el crecimiento y la diferenciación de las células epiteliales. Aunque se sabe que la tretinoína actúa a través de la activación de los receptores de retinoides y la regulación de la expresión génica, los mecanismos exactos de cómo esto ocurre en cada proceso celular específico aún no se comprenden completamente.

La tretinoína tópica tiene la capacidad de modificar la queratinización folicular anormal y promover la comedolisis, modular la proliferación y diferenciación de las células epidérmicas, estimular la formación de colágeno nuevo, reducir la inflamación, estimular los fibroblastos, prevenir la pérdida de colágeno e inhibir la inducción de las metaloproteinasas de la piel, como la colagenasa y la gelatinasa, que pueden degradar el colágeno de la piel³⁰.

9.1.3.1.1 Estudios clínicos

Los estudios multicéntricos reportados por Baldwin MD et al. demuestran la eficacia de la tretinoína tópica (0.1 %) en el tratamiento de dermatosis queratinizantes, incluyendo la ictiosis laminar y la ictiosis vulgar. Estos hallazgos sugieren que la tretinoína tópica puede ser beneficiosa para mejorar la queratinización anormal de la piel en estas afecciones. Sin embargo, no está completamente claro si la mejora se debe a las propiedades queratolíticas de la tretinoína o a su capacidad para normalizar la diferenciación de los queratinocitos³⁰.

Por lo tanto, la recomendación de un tratamiento diario o cada dos días durante varias semanas seguido de una terapia de mantenimiento una vez por semana tiene sentido en el contexto de mantener la mejoría y prevenir recurrencias³¹.

9.1.3.2 Adapaleno

El adapaleno es un retinoide de tercera generación derivado del ácido naftoico. Este análogo de retinoide sintético modula la queratinización celular y el proceso



antiinflamatorio, y se ha informado que su aplicación ha resultado beneficiosa en el manejo del acné, el fotoenvejecimiento y la psoriasis².

9.1.3.2.1 Estudios clínicos

Estudios han demostrado que el adapaleno ha mostrado eficacia en el tratamiento de un paciente de 14 años con ictiosis epidermolítica. Su uso está limitado no solo por su eficacia sino también por la irritación y la absorción potencial en áreas extensas de la piel.

Por otro lado, se están desarrollando opciones de tratamiento con retinoides tópicos adicionales específicamente diseñados para pacientes con ictiosis¹.

9.1.3.3 Tazaroteno

El tazaroteno es miembro de una nueva clase de retinoides, los retinoides acetilénicos, que se han utilizado como tratamiento para diferentes trastornos de la piel. Estos retinoides se han aplicado en pacientes que presentan ectropión, que es una complicación asociada a ciertos subtipos de ictiosis y que desencadena consecuencias médicas y estéticas como queratitis, conjuntivitis y epífora. Sin embargo, puede inducir efectos adversos locales como irritación, ardor, eritema y dermatitis de contacto, dependiendo de la concentración y frecuencia de administración. El tazaroteno tópico ha sido útil como agente adyuvante para el tratamiento de contracturas cutáneas y otras pieles tensas de recién nacidos con ictiosis arlequín y bebés con colodión severamente afectados, y es considerado el tratamiento de elección para tratar el ectropión. Desafortunadamente, el tazaroteno no está disponible en distintos países, como por ejemplo, en España, Francia, Japón, Israel, Brasil, Chile, Bulgaria, Suiza, Austria y los Países Bajos¹.

9.1.3.3.1 Estudios clínicos

Los resultados de un ensayo de áreas tratadas unilateralmente, 8 de los 12 pacientes con varios tipos de ictiosis que fueron tratados con gel de tazaroteno al 0.05 % mostraron una reducción en la aspereza y la descamación en la piel dentro de 1 a 3 semanas de comenzar la terapia y hasta por 2 meses, lo que sugiere que este tratamiento puede ser eficaz para mejorar la condición cutánea en personas



con ictiosis. Es importante destacar que el principal efecto adverso reportado fue la irritación local relacionada con la dosis. En otro estudio, el uso diario de tazaroteno durante 1 mes en hasta el 20 % de la superficie corporal no se asoció con la absorción sistémica¹.

9.1.4 Otros agentes tópicos

Otros agentes tópicos pueden ser útiles. El calcipotriol, un derivado de la vitamina D, ha demostrado eficacia en adultos con ictiosis, aunque su uso está limitado por una dosis semanal máxima de 100 gramos. Esto podría restringir su aplicación en áreas extensas del cuerpo o en casos graves. La N-acetilcisteína, un derivado del tiol utilizado comúnmente como agente mucolítico, ha mostrado eficacia en una pequeña serie de casos de ictiosis. Sin embargo, un desafío significativo asociado con este tratamiento es el olor a azufre desagradable que puede tener. La adición de fragancias puede ayudar a reducir parcialmente este olor, pero también puede aumentar el riesgo de sensibilización cutánea²⁸.

9.1.5 Preparaciones tópicas para sitios específicos

En cuanto al tratamiento tópico, hay que tener en cuenta algunas peculiaridades específicas del sitio (Fig.5)³².

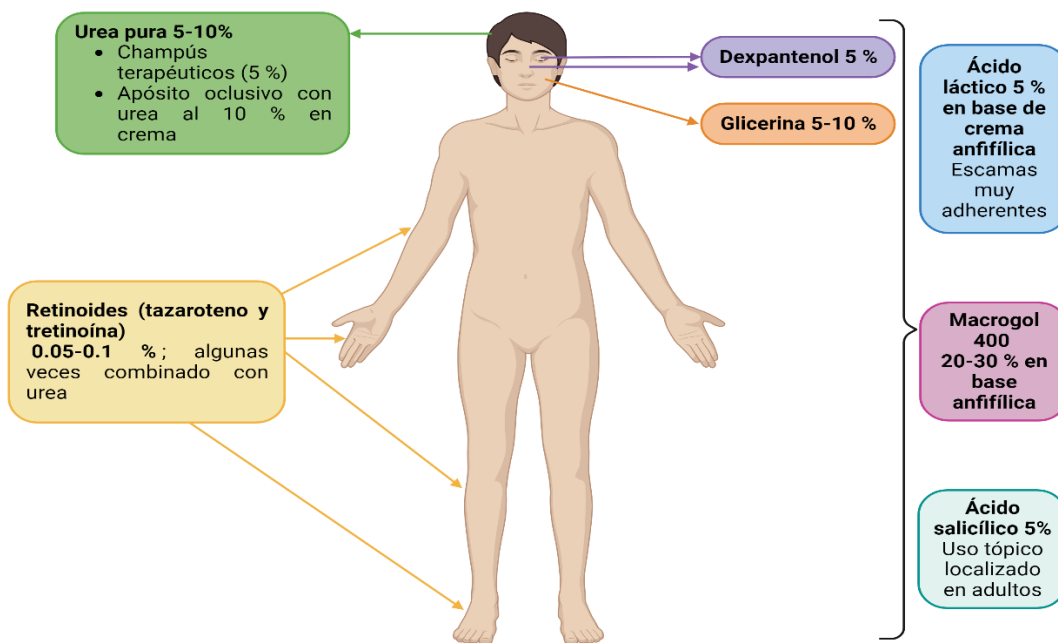


Figura 5. Preparaciones tópicas para diferentes regiones anatómicas³².



Por ejemplo, en el cuero cabelludo la mayoría de los pacientes presentan descamación con escamas gruesas adherentes que requieren tratamiento. Las espumas, las soluciones y los champús suelen ser opciones cosméticamente más aceptables para el tratamiento del cuero cabelludo ya que son menos viscosos y más fáciles de aplicar y enjuagar en comparación con geles y ungüentos, pero pueden ser menos efectivos²⁸. La inclusión de aditivos queratolíticos, como la urea al 5-10 % y/o el ácido láctico al 5 %, en las bases hidrosolubles puede ser beneficiosa. Estos ingredientes ayudan a ablandar las escamas, lo que facilita su eliminación²⁶.

Celleno et al. reportaron un producto espumoso comercialmente disponible que contiene 10 % de urea, glicerina y ácido láctico que puede ser terapéuticamente efectivo para el cuero cabelludo³³. Por otro lado, se ha reportado el uso de la espuma Enstilar® (dipropionato de calcipotrieno/betametasona) en una concentración 0.005 %/0.064 % la cual está indicada para su uso en pacientes mayores de 12 años³⁴.

Para ayudar a eliminar las escamas, los adultos pueden aplicar una solución de propilenglicol en agua en las áreas afectadas después del baño. Luego, cubrir estas áreas con una película plástica delgada o una bolsa durante la noche. Esta solución se puede aplicar a los niños dos veces al día, pero sin incluir la oclusión. Así como es recomendable aplicar dos veces al día soluciones a base de urea al 10 %, ceramidas y factores hidratantes naturales como el ácido láctico para ayudar a mejorar la hidratación y reducir la descamación³⁵.

Los champús que contienen urea al 5 % pueden ser muy útiles en el tratamiento del cuero cabelludo. Se recomienda dejar actuar estos champús durante al menos 5 a 10 minutos antes de enjuagar. En casos leves, pueden tener efectos queratolíticos adecuados²⁶. Después del lavado con champú, se sugiere eliminar las escamas suavemente con peines²⁸. De igual manera, los champús que contienen ácido salicílico o alquitrán pueden ser beneficiosos para reducir la descamación y ayudar a aliviar el picor, por ejemplo, el champú NeoCeutical y el Ducray Kertyol³⁶.



El cuidado de la piel del rostro y los párpados es esencial para mitigar un ectropión existente. El tratamiento del rostro/párpados debe realizarse con glicerina y agentes queratolíticos en bajas dosis (urea no superior al 3 %) en una base de aceite en agua para evitar irritaciones y foliculitis. En la mayoría de los casos, un único cuidado de la piel con un emoliente sin agentes queratolíticos puede ser suficiente para mantener la hidratación. Algunos aditivos, como el pantenol al 5 % o la vitamina E al 5 %, resultan ser adecuados para mejorar la salud de la piel²⁷.

Por otro lado, es recomendable usar ungüentos de ácido de vitamina A al 0.05-0.1 % en las articulaciones de las rodillas y los codos³⁷.

9.2 Tratamiento sistémico

Como se mencionó anteriormente, la terapia de la ictiosis puede involucrar la combinación de hidratación, lubricación y agentes queratolíticos. Así, en algunos casos, se puede recurrir a la terapia sistémica combinada con terapia tópica⁵. La terapia sistémica generalmente se basa en retinoides orales como el etretinato, la acitretina, la alitretinoína y la isotretinoína^{2,16}.

La terapia con retinoides orales suele ser beneficiosa para la mayoría de los pacientes con ictiosis, en particular para aquellos que padecen formas lamelares de ARCI, debido a una mayor descamación. Los pacientes con ictiosis epidermolítica y síndrome de Netherton (SN) pueden tener una respuesta menos favorable a los retinoides orales. En algunos casos, el uso de retinoides orales en estas condiciones puede aumentar la fragilidad de la piel y provocar la formación de ampollas y eritema. Algunas afecciones, como la eritroqueratodermia variable progresiva, pueden responder de manera particularmente positiva a la terapia con retinoides orales, aunque la causa precisa de esta respuesta aún no es completamente comprendida.

Los efectos adversos asociados con los retinoides orales pueden variar en frecuencia y gravedad, y a menudo dependen de la dosis y la duración del tratamiento. Estos efectos adversos reversibles agudos comunes incluyen queilitis (inflamación de los labios), sequedad nasal, xerosis (piel seca), pérdida de cabello,



irritación conjuntival y anomalías en el metabolismo de los lípidos y el hígado. Los efectos tóxicos crónicos afectan principalmente al sistema esquelético y consisten en hiperostosis esquelética difusa, es decir, espolones y calcificaciones a lo largo de la columna (generalmente ligamento espinal anterior) y en las inserciones de tendones y ligamentos alrededor de las articulaciones en pacientes adultos, especialmente aquellos que se someten a un tratamiento a largo plazo. En niños, se ha informado el cierre prematuro de la epífisis, pero únicamente a dosis acumulativas muy altas. Los retinoides orales son teratogénicos, por lo tanto, es esencial que las personas que puedan quedar embarazadas reciban un asesoramiento completo y utilicen una anticoncepción adecuada durante y después del tratamiento con retinoides orales.

Las pacientes que reciben retinoides orales necesitan exámenes de laboratorio periódicos para monitorear su salud y asegurarse de que el tratamiento se administre de manera segura. Algunos de los exámenes incluyen el de enzimas hepáticas y perfil lipídico en ayunas, así como una prueba de embarazo en las mujeres que están en edad fértil¹⁶.

9.2.1 Etreinato

El etretinato es un retinoide aromático que tiene una vida media extremadamente larga en el cuerpo, aproximadamente de 120 días. Mientras que la acitretina es un metabolito del etretinato con una vida media de 2 días en humanos².

9.2.2 Acitretina

La acitretina es ampliamente utilizada y considerada el fármaco de elección en Europa y es el único aprobado por la Agencia Médica Europea (EMA) para el tratamiento de la ictiosis. La acitretina es efectiva para eliminar las escamas y adelgazar la hiperqueratosis. Otros efectos incluyen la mejora de la hipohidrosis, la regeneración del cabello, la mejora del ectropión y la eclabiación, la mejora de la audición y la reducción de la necesidad de un extenso cuidado diario de la piel. Si bien la acitretina se utiliza con mayor frecuencia en casos de ictiosis con escamas gruesas, como la ictiosis laminar y la ictiosis arlequín, también puede ser beneficiosa



en formas más leves de la enfermedad como la ictiosis grave recesiva ligada al cromosoma X.

La eficacia de la acitretina en niños está documentada en unas pocas series de casos de diversos trastornos de la queratinización, fundamentalmente en ictiosis laminar, eritrodermia ictiosiforme congénita o ictiosis arlequín. Generalmente se recomienda reservar los retinoides para casos de ictiosis con fenotipo severo y deterioro funcional. La dosis diaria de acitretina debe mantenerse en el nivel más bajo posible, se recomienda una dosis idealmente cercana a 0.5 mg/kg por día o, como máximo, 1 mg/kg por día para minimizar los efectos adversos potenciales²⁸.

9.2.2.1 Estudios clínicos

Steijlen et al. realizaron un estudio en siete pacientes con manifestaciones clásicas de ictiosis laminar. En el estudio se observó una mejoría significativa en cinco de los pacientes, y los dos restantes mostraron una mejora de leve a moderada después de aumentar gradualmente su dosis (≥ 35 mg/día). Cuatro pacientes, incluido un paciente con la variante eritrodérmica, respondieron bien al tratamiento con acitretina en dosis bajas (≥ 25 mg/día) ya que las dosis más altas resultaron en un deterioro en la condición de la piel³⁸.

9.2.3 Alitretinoína e isotretinoína

La alitretinoína y la isotretinoína comparten la ventaja de tener una eliminación más rápida del cuerpo en comparación con la acitretina. Estudios han revelado que la alitretinoína es efectiva para reducir el eritema en algunos pacientes con IC y en otros casos. La isotretinoína es un retinoide oral del cual se necesitan dosis altas y su perfil de seguridad parece ser más pobre que con acitretina ya que se ha asociado a efectos adversos como hipertensión intracraneal, mialgia, rigidez muscular y dolor a la palpación. La principal preocupación del uso de este retinoide es que se ha relacionado con la toxicidad esquelética a diferencia de la acitretina.

Por tanto, se recomienda la elección de acitretina para una terapia a largo plazo, debido a su aprobación por la EMA, su eficacia y su perfil de seguridad²⁸.



9.2.3.1 Estudios clínicos

Giuliana Onnis et al. realizaron un estudio sobre la efectividad del uso de alitretinoína en pacientes con ictiosis; se incluyeron un total de 13 pacientes, 11 de los cuales estaban recibiendo acitretina en el momento de la inclusión. Los pacientes que cambiaron a alitretinoína fue debido a su deseo de quedar embarazadas, efectos secundarios o insatisfacción en la eficacia. La dosis inicial de alitretinoína fue de 10 mg/día y se aumentó a 20 o 30 mg/día según fuera necesario. Se observó que la alitretinoína fue más efectiva que la acitretina para reducir el eritema, pero fue menos efectiva para reducir la descamación o la hiperqueratosis. La eficacia global se consideró baja para dos pacientes, moderada para nueve y alta para dos. Se concluyó que el tratamiento en general fue bien tolerado en la mayoría de los pacientes, a excepción de un paciente que desarrolló hipertensión intracraneal benigna y esto llevó a la interrupción del tratamiento.

La alitretinoína puede ser adecuada para la ictiosis hereditaria con eritema prominente, especialmente en mujeres en edad fértil³⁹.

La Revista de la Academia Americana de Dermatología (JAAD, por sus siglas en inglés) realizó un estudio en donde se evaluó la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de TMB-001 (una isotretinoína tópica) para el tratamiento de la ictiosis congénita laminar o ligada al cromosoma X. En este primer estudio, los participantes fueron tratados con dos concentraciones diferentes de TMB-001. Ambas concentraciones se consideraron seguras, pero la concentración más baja tuvo una señal de eficacia significativamente mayor. En el segundo estudio de IC, también publicado en JAAD, se evaluó la eficacia de TMB-001 utilizando la escala del índice visual para la gravedad de la ictiosis (VIIS) y las puntuaciones de la Evaluación global del investigador (IGA). Los pacientes fueron tratados con TMB-001 al 0.05 % o al 0.1 % y se compararon con un placebo. Como resultado, el 100 % de los pacientes que siguieron el protocolo lograron una reducción del 50 % en su puntaje VIIS y una mejora de 2 grados en los puntajes IGA cuando se usó la concentración al 0.05 %⁴⁰.



10. TRATAMIENTOS MOLECULARES DE LA ICTIOSIS

En los últimos años se han realizado investigaciones enfocadas en la comprensión de la fisiopatología de la ictiosis y como resultado se han logrado desarrollar distintas terapias basadas en la patogénesis de la enfermedad que, se espera, demuestren tener eficacia en pacientes con ictiosis genéticas.

10.1 Terapia biológica

La terapia biológica implica el uso de diversos productos, como anticuerpos monoclonales que apuntan a marcadores específicos, por ejemplo, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina-13 (IL-13), interleucina-17 (IL-17) e interleucina-23 (IL-23). Existe una ventaja en el uso de productos biológicos en enfermedades inflamatorias de la piel, como la psoriasis y la dermatitis atópica (DA). Dado que ya algunos de estos productos ya están disponibles comercialmente y los dermatólogos tienen experiencia en su uso, el inicio de las pruebas clínicas podría comenzar bastante rápido¹.

10.1.1 Estudios clínicos

En 2011, Fontao et al. estudiaron el uso de infliximab, un inhibidor de TNF- α , en un paciente con SN. Después de 12 semanas de tratamiento, el infliximab mejoró notablemente las lesiones inflamatorias de la piel, sin embargo, la xerosis y la ictiosis no mejoraron⁴¹. En 2017, Roda et al. informaron sobre otro paciente con SN que experimentó una desaparición de las lesiones inflamatorias después del tratamiento con infliximab⁴². No obstante, la guía europea de atención de la ictiosis no recomienda el uso de inhibidores del TNF- α en el tratamiento del SN debido a la falta de datos sólidos y los riesgos potenciales como, el aumento del riesgo de cánceres de piel no melanoma y las infecciones recurrentes¹.

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante dirigido a la citocina IL-17A. Un estudio realizado por Luchsinger et al. informó sobre cuatro pacientes con SN que fueron tratados con secukinumab durante un período de tiempo de 3-12 meses. En general, se observó una reducción significativa en áreas de la piel con ictiosis y reportaron una disminución en el índice de gravedad (IASI, por sus siglas en inglés) del 55 al 88 % después de 6 meses con el tratamiento⁴³.



Por otro lado, se ha evaluado el ixekizumab, otro agente biológico dirigido a la IL-17A, que parece tener mayor afinidad por la IL-17A en comparación con el secukinumab¹. Barbieux et al. informaron sobre tres pacientes con SN, dos pacientes con fenotipo de ictiosis lineal circunfexa (SN-ILC) y uno con fenotipo de eritrodermia escamosa (SN-SE). Estos pacientes tenían niveles elevados de citoquinas relacionadas con IL-17 y después de recibir ixekizumab durante 6 meses, se observó una disminución significativa en el IASI-S, índice de calidad de vida en dermatología (DLQI, por sus siglas en inglés) y en las puntuaciones de prurito de alrededor del 50 % después de 3 meses⁴⁴.

Los resultados obtenidos de un estudio doble ciego controlado con placebo con secukinumab en diferentes subtipos de ictiosis de Lefferdink et al. se han publicado recientemente. En el estudio se incluyeron pacientes con un diagnóstico de ictiosis epidermolítica, síndrome de Netherton, o ictiosis laminar y se les administró secukinumab o placebo cada 4 semanas durante 16 semanas en total, seguido de una fase abierta de 16 semanas y una extensión de 20 semanas para evaluar la seguridad. Se midieron IASI, VIIS, TEWL y los resultados informados por los pacientes. Además, se tomaron biopsias de piel para estudiar biomarcadores de la vía Th17. Se observó que no hubo diferencias significativas entre el grupo que recibió secukinumab y el que recibió placebo en las puntuaciones de gravedad de la ictiosis, TEWL y las medidas de resultado informadas por los pacientes en la semana 16. El grupo que recibió secukinumab primero, sólo mostró una reducción significativa en IASI-E y VIIS en la semana 32 y en VIIS en la semana 32 y 52. Los biomarcadores relacionados con la vía Th17 no mostraron una reducción significativa en las semanas 16 y 32 en comparación con el valor inicial. También se observó una falta de respuesta al tratamiento en todos los pacientes con IL, lo que sugiere que sólo algunos subtipos de ictiosis responden al tratamiento con IL-17⁴⁵.

Ustekinumab inhibe indirectamente la IL-17 al actuar sobre la interleucina-12 (IL-12) y la interleucina-23 (IL-23). Volc et al. informaron sobre el caso de una niña de 15 años con SN que fue tratada con ustekinumab. Los resultados mostraron una



mejoría significativa de la piel en 4 semanas sin recaídas después de un año con el tratamiento. No obstante, no hay suficientes estudios que describan el uso de la terapia biológica en los otros subtipos de ictiosis¹.

Dupilumab se utiliza comúnmente en el tratamiento de la DA. Actúa bloqueando el receptor de la IL-4 y, por lo tanto, inhibe la IL-4 y la IL-13. IL-4 e IL-13 estimulan las células T2 que a su vez regulan la respuesta inmune adaptativa proalérgica¹. Süßmuth et al. informaron el caso de una niña de 12 años y un niño de 8 años con SN que fueron tratados con dupilumab. Después de 4 meses con el tratamiento, se observó una disminución en la gravedad del área de Netherton (0–72), el cual se redujo de 33 a 11.7 para la niña y de 50.5 a 18 para el niño. En el caso de ambos niños, el prurito se redujo de 8 a 3 en la escala de calificación numérica. Estos beneficios se mantuvieron estables después de 12 meses de tratamiento⁴⁶. Sin embargo, Aktas et al. reportaron otro caso donde las lesiones cutáneas y el picor empeoraron después de una respuesta inicial positiva durante las primeras 6 semanas de tratamiento⁴⁷. También se informa el caso de un niño de 4 años con ARCI, basado en una mutación *NIPAL4*, y una artropatía infamatoria de grandes articulaciones de origen desconocido. Se le administró al paciente ustekinumab y al principio experimentó una respuesta positiva, pero a las 12 semanas de tratamiento se presentó una recaída. Sin embargo, un aumento de la dosis ayudó a la eliminación del eritema y la resolución de molestias en las articulaciones⁴⁸.

10.2 Moléculas pequeñas

Las moléculas pequeñas se utilizan para inhibir ciertas proteínas, como las quinasas. Debido a su tamaño y propiedades moleculares, pueden interactuar con partes específicas de la proteína objetivo y, por lo tanto, inhibirla sin interrumpir las vías de otras proteínas. Actualmente algunas moléculas pequeñas se utilizan en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, como apremilast en el tratamiento de la psoriasis y baricitinib para la dermatitis atópica en donde han mostrado resultados prometedores. Estudios *in vitro* y en modelos de ratón sugieren que las moléculas pequeñas podrían ser prometedoras en el tratamiento de la ictiosis¹.



10.2.1 Estudios preclínicos

Las moléculas pequeñas podrían ser utilizadas como tratamiento en el SN, donde el inhibidor de la serina proteasa Kazal-tipo 5 (*SPINK5*) disfuncional conduce a una actividad peptidasa 5 relacionada con la calicreína (KLK5) sin oposición. Varios estudios han indicado que la eliminación o inhibición de KLK5 puede mejorar considerablemente el SN tanto en modelos de ratón *in vivo* como en modelos de piel *in vitro* con queratinocitos epidérmicos humanos¹. Liddle et al. descubrieron una molécula pequeña inhibidora de KLK5 llamada GSK951. Esta molécula se aplicó tópicamente durante tres días en un modelo murino transgénico que expresaba KLK5 humano. Después del primer día de aplicación, el TEWL disminuyó aproximadamente en un 50 %. Sin embargo, los ratones que fueron tratados tópicamente con la crema vehículo sin GSK951 experimentaron un aumento del doble de TEWL. Por lo tanto, no es posible afirmar que el GSK951 provoca la disminución de TEWL. Sin embargo, estos datos sugieren que la aplicación tópica de GSK951 puede inhibir la actividad de KLK5 en la piel. Además, se observó una disminución significativa en las citoquinas inflamatorias, principalmente las citoquinas IL-17⁴⁹.

Chen et al. estudiaron la potencia del inhibidor de tripsina de girasol (SFTI) como tratamiento del SN. El SFTI es un péptido pequeño que actúa como un inhibidor de la tripsina. Este estudio demuestra que los análogos de SFTI pueden usarse para redirigir sus propiedades inhibidoras a otras proteasas y los autores demostraron que el SFTI desarrollado es capaz de inhibir KLK5, KLK14 y KLK7. Sin embargo, hasta el momento del estudio, la potencia inhibidora del SFTI aún no ha sido probada en modelos de piel animal o humana⁵⁰.

10.2.2 Estudios clínicos

Mazereeuw-Hautier et al. realizaron un estudio *in vivo* con pacientes con SN, en el que utilizaron un inhibidor de la proteasa alfa1-antitripsina, similar al inhibidor de la proteasa faltante (LEKTI) en el SN. En el estudio se llevó a cabo un ECA en pacientes con SN, donde utilizaron un gel de antitripsina alfa1 humana recombinante y placebo durante un período de 21 días. Los resultados del estudio



no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo de placebo en cuanto a la mejora del eritema y la descamación de la piel⁵¹.

En 2021, Sixera Pharma inició un nuevo ensayo clínico en el que se investiga la aplicación de una crema con la sustancia SXR1096 en pacientes con SN durante 1 mes. SXR1096 es un potente inhibidor de KLK5, KLK7 y KLK14⁵². El desarrollo preclínico final de la molécula líder SXR1096 y la preparación para las pruebas clínicas están actualmente en curso. Además, SXR1096 ha sido reconocido como medicamento huérfano en EE. UU. para el tratamiento del síndrome de Netherton⁵³.

Aldeyra Therapeutics comenzó, en Abril del 2023, un ensayo clínico de fase II del modulador RASP administrado por vía oral ADX-629, un nuevo fármaco en investigación, para el tratamiento de la dermatitis atópica como el síndrome de Sjögren-Larsson. En la Parte 1 del ensayo clínico, aproximadamente 10 pacientes recibirán ADX-629 de etiqueta abierta dos veces al día durante 90 días. Esto permitirá obtener información sobre la tolerabilidad y posibles efectos secundarios del tratamiento. Los resultados de primera línea de la Parte 1 se esperan para la segunda mitad de 2023. La Parte 2 será aleatoria donde los pacientes recibirán ADX-629 o un tratamiento con placebo dos veces al día durante 90 días. ADX-629 es un agente de captura de aldehídos diseñado para eliminar los aldehídos grasos y reducir la toxicidad de los mismos, también, se espera que mejore las anomalías bioquímicas y tenga beneficios clínicos para SLS⁵⁴.

10.3 Terapia de reemplazo enzimático

La terapia de reemplazo enzimático (ERT) es una estrategia terapéutica efectiva para tratar varios tipos de ARCI, ya que la manifestación patológica de las enfermedades se debe a la ausencia parcial o total de una proteína que es necesaria para la queratinización normal de la epidermis²³. Esta terapia se ha utilizado durante más de 20 años como tratamiento de los trastornos de almacenamiento lisosomal como la enfermedad de Gaucher y Fabry, donde ha demostrado ser exitosa.



Para algunas enfermedades sistémicas, como la enfermedad de Fabry, se ha desarrollado y utilizado la ERT de manera sistémica, mientras que para la ictiosis únicamente se ha probado el tratamiento tópico hasta el momento. Sin embargo, el reemplazo de lípidos es un enfoque prometedor para el tratamiento de algunas ictiosis ya que muchas de las ictiosis son el resultado de la mutación de genes que codifican enzimas o cofactores involucrados en el metabolismo de los lípidos del estrato córneo de la piel¹.

La ERT local de IL es capaz de restaurar la actividad de TGase-1 y corregir la estructura de los injertos de piel deficientes en TGase-1 en modelos animales²³.

10.3.1 Estudios preclínicos

En un estudio realizado por Aufenvenne et al. se demostró una técnica para la entrega efectiva de una proteína recombinante utilizando liposomas para restaurar la actividad TGase-1 y regenerar la piel en animales modelo IL⁵⁵. Se midió el TEWL de aquellos ratones tratados con TG1 y se compararon con un grupo control tratado con crema de retinoides. El grupo TG1 no mostró un aumento en TEWL en comparación con la piel humana normal, lo que sugiere una restauración efectiva de la barrera epidérmica, mientras que el grupo tratado con retinoides mostró un aumento significativo en TEWL¹.

Al mismo tiempo, se ha normalizado el patrón de distribución de una serie de marcadores de diferenciación epidérmica, como loricrina, filagrina, involucrina e inhibidor del activador del plasminógeno 2 (PAI-2)²³.

Plank et al. han investigado equivalentes de piel de espesor completo obtenidos de fibroblastos y queratinocitos de pacientes con ARCI que tenían mutaciones en el gen *TGM1*⁵⁶. Los equivalentes de piel resultantes se trataron con la enzima TGase-1. La entrega de proteínas se realizó utilizando nanogeles termosensibles (tNG)⁵⁷. Después del tratamiento con tNG cargados con TGase-1, los investigadores observaron una disminución significativa de 50 veces en la permeabilidad de los equivalentes de la piel, lo que indica una mejora en la función de la barrera cutánea.



Esto está respaldado por un trabajo anterior en donde se utilizó tNG tópicos para reparar defectos de barrera en equivalentes de piel eliminados de *TGM1*⁵⁸.

La terapia de reemplazo de proteínas también se ha estudiado para PSS1. Valentín et al. realizaron un estudio *in vitro* con equivalentes epidérmicos humanos deficientes en corneodesmosina. Se desarrolló un sistema de transporte específico que permitió la administración de corneodesmosina humana recombinante encapsulada en liposomas. Los resultados de la inmunofluorescencia mostraron tinción de corneodesmosina en la transición del estrato córneo al estrato granuloso. Sin embargo, la tinción del control sano equivalentes epidérmicos era más fuerte y más pericelular. A pesar de la tinción positiva de corneodesmosina, los resultados también mostraron alteraciones en el estrato córneo después del tratamiento, comparables a los equivalentes epidérmicos normales. Además, se logró una función de barrera mejorada, como se estudió mediante el ensayo de penetración de azul de toluidina⁵⁹.

Grond et al. investigaron modelos de ratón *in vivo* con ARCI basados en una deficiencia de PNPLA1. Los investigadores descubrieron que la aplicación tópica de lípidos epidérmicos de ratones de tipo salvaje aumentaba 14 veces el nivel de enlace covalente de ω -O-acilceramida con proteínas de corneocitos en ratones recién nacidos con deficiencia de PNPLA1, luego en pieles mutantes tratadas con lípidos epidérmicos de ratones con deficiencia de PNPLA1⁶⁰.

10.3.2 Estudios clínicos

Recientemente, Bergqvist et al. presentaron dos casos de síndrome CHILD. Una niña de 11 años con xantoma verruciforme fue tratada dos veces al día con crema de colesterol al 2 % y lovastatina al 2 %. Después de 4 semanas, la lesión había desaparecido. Posteriormente, hubo una recurrencia de la lesión que se trató con éxito después de 8 meses de tratamiento y la lesión seguía en remisión después de 7 meses de tratamiento adicional. En el segundo caso, la crema de colesterol y lovastatina no tuvo efecto en un xantoma verruciforme en el pie. La adición de ácido glicólico al 12 % una vez al día resultó en una disminución sustancial del xantoma después de 12 meses⁶¹.



Además, varios informes de casos han mostrado resultados prometedores de la monoterapia con simvastatina para las lesiones cutáneas asociadas al síndrome CHILD. Yu et al. informó de cuatro pacientes que fueron tratados con loción de simvastatina al 2.5 % inicialmente y, después de 3 meses de tratamiento, se aumentó la concentración de simvastatina al 5 % en los pacientes. Los resultados mostraron que las lesiones cutáneas mejoraron ligeramente después del tratamiento con simvastatina al 2.5 %, pero se observó una mejora significativa después de cambiar a simvastatina al 5 %⁶².

10.4 Terapia génica

La terapia génica tiene como objetivo restaurar la función del gen original¹.

Hasta la fecha, existen pocos estudios que investiguen el efecto de la terapia génica en la ictiosis. Esto se debe a que la ictiosis hereditaria es una enfermedad extremadamente rara, por lo que este trastorno está poco explorado. Sin embargo, la terapia génica es una terapia ARCI prometedora²³.

La terapia génica se puede lograr mediante diferentes enfoques: un enfoque clásico es la introducción de la copia funcional del gen de tipo salvaje en las células afectadas, usando un vector viral y la otra técnica es la edición directa del gen defectuoso¹. Los retrovirus pueden ser eficaces para introducir genes en las células progenitoras epidérmicas y proporcionar una expresión estable de genes terapéuticos en la piel durante varios ciclos de renovación de la piel; por lo tanto, pueden considerarse una herramienta para la entrega de genes para enfermedades de la piel. Los queratinocitos de pacientes con ictiosis pueden modificarse con éxito usando retrovirus. Se demostró que la terapia génica utilizando retrovirus que codifican el gen TGM1 pudo restaurar la expresión y la actividad de la enzima TGase-1 en los queratinocitos de pacientes con IL *in vitro*²³.

Por otra parte, con la edición de genes, se utilizan nucleasas específicas de secuencia para inducir rupturas artificiales de ADN de doble cadena. Esto activará el sistema de reparación natural del ADN, sin el riesgo de integración aleatoria del transgén como ocurre con el uso de un vector viral. Ejemplos de nucleasas son la



nucleasa efector similar al activador de la transcripción (TALEN) y el sistema de nucleasa CRISPR/Cas9 bacteriano. La edición de bases es una de las técnicas más precisas y recientes de edición de genes. Con la edición de bases, las variantes de un solo nucleótido se introducen en el ADN o el ARN de las células vivas. Modifica directamente las nucleobases mediante la introducción de mutaciones puntuales, sin división del ADN. Dos formas de editores de base de ADN son los editores de base de adenina (ABE) y los editores de base de citosina. Aunque no es una técnica de edición de genes en el sentido tradicional, el ARN de interferencia pequeño (siARN) es una herramienta poderosa para silenciar alelos mutados en trastornos dominantes¹.

10.4.1 Estudios preclínicos

Akiyama et al. han propuesto la posibilidad de terapia génica como tratamiento para ictiosis arlequín (IA). Los investigadores han cultivado queratinocitos de pacientes con IA y han realizado una transferencia génica correctiva para introducir una versión funcional del gen *ABCA12* con un vector pCMG-tag4B. La inmunotinción doble reveló que, antes de la inmunotinción genética, los pacientes con IA mostraron un patrón de distribución de glucosilceramida congestionado. La glucosilceramida es un componente lipídico crucial de los gránulos lamelares y es esencial para la formación de una barrera de permeabilidad epidérmica. Después de la transferencia génica correctiva, se observó un aumento significativo en el número de células que mostraban un patrón de distribución de glucosilceramida normal (de 6.98 a 16.7 %), lo que indica una recuperación de la secreción de lípidos de gránulos lamelares⁶³.

Con respecto a IL, Choate et al. han investigado los efectos potenciales de la terapia génica *in vitro*. En el estudio se utilizó un vector retroviral para transferir el gen *TGM1* a los queratinocitos de pacientes con IL. Se obtuvo como resultado que más del 98 % de las células expresaron la proteína TG1 funcional, lo que llevó a la restauración de la arquitectura epidérmica y la función de barrera⁶⁴.

Dang et al. han realizado investigaciones sobre el potencial de la edición de bases con el sistema ABE en embriones humanos. En primer lugar, los investigadores



generaron un modelo de células mutantes homocigóticas con una mutación c.607C>T en el gen *TGM1*. Se utilizaron dos ABE diferentes, llamados ABEmax-NG y Sc-ABEmax, que mostraron potencial para corregir la mutación patógena. Posteriormente, se usaron ovocitos y espermatozoides de una pareja portadora de una mutación heterocigota c.607C>T *TGM1* para crear embriones humanos mutantes heterocigotos mediante maduración *in vitro* e inyección intracitoplasmática de espermatozoides. En el grupo tratado con ABEmax-NG, dos de los siete embriones recolectados mostraron un genotipo completamente salvaje. En el grupo tratado con Sc-ABEmax, cinco de los ocho embriones mostraron un genotipo completamente salvaje. La eficiencia de edición normalizada para los sistemas ABE fue de 73.8 % y 78.9 %, respectivamente. Se observó un mayor número de variaciones de un sólo nucleótido de ARN en los embriones inyectados con el sistema ABE⁶⁵.

10.4.2 Estudios clínicos

Krystal Biotech Inc. presentó los resultados provisionales de un ensayo controlado con placebo de fase 1/2 en pacientes ARCI asociados con *TGM1* en la reunión anual de la Society for Investigative Dermatology (2021). El estudio incluyó a tres adultos que recibieron KB105 tópico o un placebo. Se tomaron biopsias de las áreas tratadas con KB105 para evaluar los efectos del tratamiento a nivel molecular. Las áreas tratadas mostraron TG1 funcionalmente activo detectable, confirmado por PCR cuantitativa en tiempo real, inmunofluorescencia y análisis *in situ*. Clínicamente, se observó una reducción de dos puntos en la escala IGA en las áreas tratadas¹.

Di et al. generaron láminas epiteliales genéticamente modificadas usando queratinocitos de pacientes con SN y las transdujeron con un vector lentiviral que codifica *SPINK5*. La generación exitosa de láminas epiteliales se logró en tres de los seis pacientes incluidos. Uno de los pacientes fue considerado adecuado para el injerto de las láminas epiteliales modificadas en su piel. Después de 1 mes del injerto, se observó una curación completa de la piel del paciente con hipopigmentación leve y expresión de KLK5 similar a la de la piel normal. Sin



embargo, los síntomas comenzaron a regresar y la expresión de KLK5 volvió a disminuir a los 3, 6 y 12 meses después del injerto. Se concluyó al tratamiento como seguro y factible⁶⁶.

10.4.3 Herpesvirus

Un vector basado en el virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1) que codifica el gen *TGM1* se ha propuesto como un método seguro y efectivo para la terapia génica de la ictiosis causada por la mutación del gen *TGM1*. HSV-1 ha sido escogido para el tratamiento de la ictiosis debido a su epiteliotropismo, por lo que, puede penetrar en los queratinocitos de la piel de manera más eficiente en comparación con otros vectores virales. Uno de los beneficios del vector HSV-1 es su seguridad ya que su información genética no se integra en el ADN de una célula huésped de manera permanente, lo que significa que reduce el riesgo de mutagénesis por inserción²³.

Los estudios preclínicos han demostrado que el vector es eficaz para infectar las células de la piel humana con deficiencia de *TGM1*, restaura la actividad de la enzima TGase-1 *in vitro* y también aumenta significativamente la expresión de TGase-1 sin toxicidad aparente cuando se administra localmente en ratones inmunocompetentes BALB/c *in vivo*. También se ha descrito que el vector no mostró toxicidad e inmunogenicidad significativa, incluso al inyectarlo semanalmente en la epidermis de los animales, y no se propaga a otras áreas desde el sitio de la inyección⁶⁷. Por otro lado, se registró un ensayo clínico en fase I/II en Agosto del 2019 en el que se evalúa la seguridad de la administración tópica de este vector genético en pacientes con ictiosis. Hasta la fecha, este es el único ensayo clínico registrado sobre la eficacia de la terapia génica directa para el tratamiento de la ictiosis²³.

10.4.4 Métodos no virales

Los métodos de transferencia de genes no virales tienen como principales ventajas, una baja toxicidad, baja inmunogenicidad, seguridad y producción más fácil, en comparación con los vectores virales. Algunas de sus desventajas son la duración limitada de la expresión génica y la baja eficiencia de transfección.



El sistema no viral para la entrega del gen *TGM1* a los queratinocitos de pacientes con IL se produjo y se denominó sistema de transfección mediada por el receptor de transferrina potenciado por adenovirus (AVET). AVET es un complejo triple que consta de un adenovirus inactivado químicamente y biotinilado, unido de forma no covalente al ADN plasmídico que codifica el gen *TGM1* y la polilisina-transferrina. Uno de los resultados destacados es la eficiencia de transfección *in vitro* de aproximadamente 28 % de los queratinocitos utilizando AVET. Este resultado es significativamente mejor en comparación con los de la transfección mediada por otros reactivos de transfección policatiónicos como SuperFect y PrimeFactor. Otro resultado importante es que el sistema AVET parece tener una mayor transfección de células diferenciadas que de células madre. Aunque la eficiencia de transfección *in vitro* fue alta, en cultivos organotípicos (cultivo 3D), la transfección de AVET no mostró la eficiencia esperada, lo que podría deberse a la presencia de un estrato córneo o a la ausencia de un receptor necesario para la entrada de adenovirus en las células.

También se utilizó un método no viral para la administración del gen *ABCA12* a los queratinocitos de pacientes con IA. Se sabe que las mutaciones en el gen *ABCA12* dan como resultado un transporte de lípidos defectuoso, lo que conduce al desarrollo de IA o IL. En este estudio, los investigadores utilizaron un vector plasmídico que contenía el gen *ABCA12* de tipo salvaje. Este plásmido se utilizó para modificar genéticamente los queratinocitos de pacientes con IA. Después de la modificación genética, los queratinocitos del paciente con IA comenzaron a expresar la proteína *ABCA12* normal, lo que resultó en la restauración de la secreción de lípidos de los gránulos lamelares y la mejora del fenotipo celular. Este trabajo proporcionó evidencia de que *ABCA12* funciona como un transportador de lípidos para los queratinocitos epidérmicos y que *ABCA12* defectuoso conduce a una pérdida de la barrera lipídica de la piel²³.



11. OTROS TRATAMIENTOS

11.1 Trasplante de injerto

La anomalía ocular más común en la ictiosis congénita es el ectropión cicatricial. Esta condición se caracteriza por una cicatrización progresiva y la queratinización anormal de la piel del párpado que dan como resultado el ectropión progresivo de ambos párpados lo que lleva posteriormente a lagofthalmos y exposición de la córnea. Actualmente, el trasplante de injertos es una de las estrategias que se están desarrollando como una terapia ARCI.

Una característica importante del trasplante de injertos de piel en el tratamiento del ectropión es la exfoliación del injerto de piel, ya que la ictiosis es una enfermedad de queratinización y, por lo tanto, el injerto también requiere el uso frecuente de emolientes. La contractura secundaria del injerto de piel es una preocupación importante después del trasplante. Subramanian et al. han recomendado mediante sus estudios que aplicar láminas de gel de silicona durante mínimo 3 meses es eficiente para reducir la contractura postoperatoria, así como el uso de humectantes como aceites o parafina líquida²³.

11.1.1 Estudios clínicos

Uthoff et al. describen un ejemplo del uso exitoso del trasplante autólogo en el tratamiento del ectropión cicatricial en pacientes con IL o ictiosis congénita. La corrección quirúrgica del ectropión se ha realizado con injertos tomados de la mano, párpados, piel retroauricular e ingle. Los síntomas oculares se han tratado con éxito⁶⁸. El área de la piel de la madre también se utilizó para el alotrasplante sin análisis preliminar de HLA ni administración de agentes inmunosupresores. Los resultados fueron exitosos, con una buena retención del injerto y la corrección del ectropión lograda después de 10 meses⁶⁹.

También se describe otro caso de injerto de córnea en un varón de 47 años con ARCI que presentaba queratouveítis primaria del ojo derecho con queratólisis y exudación en cámara anterior. El paciente también fue diagnosticado de ectropión cicatricial y lagofthalmos importante. El paciente se sometió a una queratoplastia penetrante tectónica, una cirugía utilizada para restaurar la integridad estructural de



la córnea, extracción de cataratas e inserción de lentes intraoculares sin complicaciones posoperatorias⁷⁰.

12. MANEJO PSICOSOCIAL, COMUNICACIÓN DEL DIAGNÓSTICO Y CONSEJO GENÉTICO

Las ictiosis congénitas tienen un impacto significativo en la calidad de vida desde la niñez hasta la edad adulta, para el paciente y su familia. Los factores identificados que influyen en la calidad de vida están relacionados con la salud física, la vida diaria y las relaciones con los demás o con uno mismo. Los síntomas y las complicaciones relacionadas con la piel varían entre los pacientes con IC, pero se ha identificado al dolor cutáneo como el factor que más influyó en la calidad de vida, seguido de la descamación de la piel y el sexo (femenino). Además, la carga de la enfermedad está relacionada con la vida doméstica (cuidado de la piel, tareas domésticas, vestimenta), la vida educativa y profesional (rechazo y acoso por parte de otros niños en la escuela, discriminación en el lugar de trabajo) y las actividades de ocio y deportivas. Las IC también pueden tener un impacto financiero en los pacientes y sus familias, ya que, los recursos económicos del paciente suelen estar limitados por la enfermedad, por ejemplo, los costos relacionados con el tratamiento y los productos para el cuidado de la piel, como las cremas humectantes, pueden ser significativos.

El apoyo psicosocial desempeña un papel crucial en el manejo integral de las IC, aunque no se han probado los efectos de las intervenciones psicosociales sobre los resultados de la ictiosis. Las IC son una condición de por vida, por lo que el apoyo psicosocial debe estar disponible de manera continua, desde la infancia hasta la adultez. Las necesidades emocionales y psicológicas pueden cambiar a lo largo del tiempo, y el apoyo debe adaptarse en consecuencia. El apoyo psicosocial debe ser brindado por un psicólogo, pero también puede ser beneficioso involucrar a otros profesionales de la salud involucrados en el cuidado del paciente, como dermatólogos, trabajadores sociales o enfermeras especializadas. Es importante que los profesionales de la salud aborden con honestidad y empatía las complicaciones relevantes, no sólo durante una situación que amenaza la vida,



como la IA al nacer, sino también durante el apareamiento y la sexualidad durante la pubertad y más adelante. El apoyo de las personas o los padres afectados puede prevenir o aliviar el trauma psicológico y permitir una respuesta adecuada a los comentarios hirientes.

Durante el período neonatal es muy importante permitir el apego materno-infantil facilitando el contacto físico cercano entre el bebé y los padres. Este contacto físico madre-hijo y la separación cutánea de la madre es especialmente importante para que el niño se reconozca como "yo" y desarrolle su "ego de piel". La terapia familiar puede ser una herramienta valiosa para ayudar a los padres a comprender y manejar sus emociones si llegan a mostrar sentimientos de culpa o reproche.

La comunicación del diagnóstico de una enfermedad rara como las IC es un proceso delicado y crucial y debe realizarse tan pronto como se conozca. La comunicación del diagnóstico puede llegar a ser emocionalmente abrumadora para la familia por lo que la participación de un equipo multidisciplinario, que incluya a un psicólogo u otros profesionales de la salud mental, puede proporcionar apoyo emocional durante este proceso. El consejo genético debe ser ofrecido a la familia y al paciente por el genetista clínico. El papel del genetista clínico es esencial para ayudar a la familia a comprender la base genética de la enfermedad, calcular riesgos y tomar decisiones relacionadas con la planificación familiar, y responder preguntas relacionadas con las pruebas prenatales o el diagnóstico predictivo o preimplantacional si es conveniente y está disponible²⁸.



13. DISCUSIÓN

Los emolientes, agentes queratolíticos, retinoides tópicos, alfa-hidroxiácidos, la balneoterapia y la eliminación mecánica de escamas son los pilares de la terapia tópica que ayudan al alivio sintomático de las ictiosis. No obstante, existen muchas limitaciones de las sustancias utilizadas en la terapia tópica debido a que la aplicación prolongada de estas provoca, en la mayoría de los casos, efectos adversos como irritación, enrojecimiento, eritema e incluso acidosis metabólica como en caso del ácido salicílico; otra de las desventajas de este tratamiento es que suele ser una opción más desgastante en comparación con otros tratamientos ya que requiere períodos largos de tiempo para llevarse a cabo.

Además de que es importante considerar que existen preparaciones tópicos para sitios específicos, por lo que para obtener mejores resultados es necesario tener el conocimiento sobre cuáles sustancias y concentraciones son la mejor opción para determinada parte del cuerpo.

Por otro lado, la terapia sistémica se limita a los retinoides orales como el etretinato, la acitretina, la alitretinoína y la isotretinoína, los cuales benefician notablemente a los pacientes que presentan una mayor descamación además de que poseen propiedades antiinflamatorias. No obstante, se debe tener cuidado con la dosis utilizada y la duración del tratamiento ya que dosis muy altas y un tratamiento muy prolongado pueden causar numerosos efectos adversos potenciales.

A pesar de los múltiples beneficios de la terapia tópica y sistémica, estos tratamientos suelen requerir mucho tiempo además de ser costosos, por lo que la investigación y el desarrollo de la terapia génica o las terapias moleculares dirigidas han resultado ser una opción viable ya que numerosos ensayos clínicos han demostrado que mejoran significativamente el estado de los pacientes con formas graves de ictiosis y complicaciones potencialmente mortales.

Uno de los tratamientos moleculares de la ictiosis es la terapia biológica, la cual apunta a marcas específicas de anticuerpos monoclonales. En base a las pruebas clínicas de esta terapia, se ha observado una disminución significativa en las áreas



afectadas así como la gravedad de la patología en pocos subtipos de ictiosis como el SN y ARCI. No obstante, es necesario realizar una investigación más amplia sobre la eficacia de esta en las otras clasificaciones de la ictiosis.

Por otro lado, el uso de moléculas pequeñas como tratamiento de la ictiosis está limitado a pocos estudios *in vitro* y en modelo de ratón en donde probablemente han ayudado a reducir el TEWL.

Uno de los tratamientos más prometedores para la ictiosis, en especial las ARCI, es la terapia de reemplazo enzimático la cual tiene como objetivo reemplazar la ausencia parcial o total de una proteína involucrada en la queratinización normal de la epidermis y de esta manera mejorando notablemente las lesiones cutáneas producidas por la patología. La terapia génica resulta ser otro tratamiento prometedor, y una terapia ARCI prometedora, mediante la restauración de la función del gen tipo salvaje.

También, el uso de un vector basado en el virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), el cual se ha propuesto como un tratamiento eficiente de la ictiosis causada por la mutación del gen *TGM1*, ya que estudios preclínicos han demostrado una buena restauración de la actividad de la enzima TGase-1 *in vitro* y un aumento significativo de la expresión de TGase-1 sin provocar toxicidad o inmunogenicidad. No obstante, la información sobre la eficacia de esta terapia resulta ser casi nula por lo que es necesaria su investigación en ensayos clínicos.

Por otro lado, los métodos de transferencia de genes no virales como la aplicación del gen *ABCA12* y el complejo AVET, han resultado ser una opción recomendada ya que tienen una baja toxicidad, baja inmunogenicidad, seguridad y una fácil fabricación a pesar de tener una corta expresión génica.

Actualmente, se sigue desarrollando la terapia ARCI que utiliza el trasplante de injertos en las áreas afectadas por la patología. A pesar de ser prometedor, una de las desventajas de este tratamiento es la vulnerabilidad del injerto de piel a la exfoliación y, por lo tanto, el injerto también requiere usos prolongados de



emolientes, así como también hay una mayor vulnerabilidad a una posible contractura del injerto.

Las ictiosis conllevan un fuerte impacto emocional y en la calidad de vida de los pacientes y su familia debido a la alteración física y la sintomatología asociada a la patología. Esta apariencia anormal de la piel puede perjudicar significativamente la vida educativa, profesional y de ocio debido al rechazo, acoso y discriminación, lo que genera problemas en la autoestima así como en la adaptación social. De igual manera, el aspecto económico que conlleva la enfermedad resulta ser uno de los factores más importantes en la calidad de vida de los pacientes ya que los gastos del tratamiento suelen ser elevados. Por lo que el apoyo psicológico es una parte fundamental en el tratamiento de la ictiosis desde la niñez hasta la vida adulta de los pacientes; también, se recomienda el apoyo a los familiares ya que esto puede prevenir o aliviar el trauma psicológico ocasionado por los comentarios hirientes o bien si los padres llegan a mostrar algún sentimiento de culpa.

Una recomendación muy importante a los pacientes adultos con ictiosis y su familia es el consejo genético. Este se ofrece al paciente con la intención de darle a conocer el riesgo de que se vea afectada o no su descendencia. Este aspecto debe ser obligatorio porque se debe considerar cuidadosamente todo el impacto tanto emocional como económico de vivir con la enfermedad y su afectación negativa en la vida de los pacientes.



14. CONCLUSIONES

La ictiosis es un grupo de trastornos heterogéneos los cuales en su mayoría son producidos por mutaciones en genes involucrados en una variedad de funciones celulares en la piel. En la actualidad, no existe un tratamiento médico definitivo y específico capaz de curar un determinado tipo de ictiosis pero afortunadamente la enfermedad puede volverse “tolerable” y aumentar la calidad de vida de los pacientes mediante una combinación de terapia tópica intensiva, terapia farmacológica y balneoterapia, ya que al tratarse de una enfermedad rara, aún no existen suficientes ensayos clínicos que demuestren una eficacia convincente de cada una de las terapias utilizadas por separado. Actualmente, el descubrimiento de soluciones terapéuticas innovadoras se ha convertido en uno de los mayores retos para los científicos e investigadores ya que resulta ser de suma importancia en el desarrollo de terapias más específicas como, por ejemplo, los tratamientos moleculares a pesar de que estos continúan en proceso de investigación.

Por otro lado, uno de los aspectos más importantes del tratamiento de la enfermedad es el diagnóstico prenatal y el consejo genético, así como la revisión periódica de los pacientes para evitar complicaciones. En la mayoría de los casos, sin importar el tipo de ictiosis, se recomienda apoyo psicológico para conseguir una mejor adaptación social.

**15. REFERENCIAS**

1. Joosten, M. D. W., Clabbers, J. M. K., Jonca, N., Mazereeuw-Hautier, J., & Gostyński, A. H. (2022). New developments in the molecular treatment of ichthyosis: review of the literature. In *Orphanet Journal of Rare Diseases* (Vol. 17, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02430-6>
2. Cortés, H., del Prado-Audelo, M. L., Urbán-Morlán, Z., Alcalá-Alcalá, S., González-Torres, M., Reyes-Hernández, O. D., González-Del Carmen, M., & Leyva-Gómez, G. (2020). Pharmacological treatments for cutaneous manifestations of inherited ichthyoses. In *Archives of Dermatological Research* (Vol. 312, Issue 4, pp. 237–248). Springer. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01994-x>
3. Deffenbacher, B. (2013). Successful experimental treatment of congenital ichthyosis in an infant. *BMJ Case Reports*. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-008688>
4. Vahlquist, A., Gånemo, A., & Virtanen, M. (2008). Congenital ichthyosis: An overview of current and emerging therapies. In *Acta Dermato-Venereologica* (Vol. 88, Issue 1, pp. 4–14). <https://doi.org/10.2340/00015555-0415>
5. Kolarsick, P. A., Kolarsick, M. A., & Goodwin, C. (2011). Anatomy and physiology of the skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*, 3(4), 203-213.
6. Everett, J. S., & Sommers, M. S. (2013). Skin Viscoelasticity: Physiologic Mechanisms, Measurement Issues, and Application to Nursing Science. *Biological Research for Nursing*, 15(3), 338–346. <https://doi.org/10.1177/1099800411434151>
7. Park, M. Y., Han, S. J., Moon, D., Kwon, S., Lee, J. W., & Kim, K. S. (2020). Effects of red ginseng on the elastic properties of human skin. *Journal of Ginseng Research*, 44(5), 738–746. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2019.08.004>
8. Yang, Y., Wang, L., Yan, F., Xiang, X., Tang, Y., Zhang, L., Liu, J., & Qiu, L. (2018). Determination of Normal Skin Elasticity by Using Real-time Shear Wave Elastography. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 37(11), 2507–2516. <https://doi.org/10.1002/jum.14608>



9. Tomita, Y., Akiyama, M., & Shimizu, H. (2005). Stratum corneum hydration and flexibility are useful parameters to indicate clinical severity of congenital ichthyosis. *Experimental dermatology*, 14(8), 619-624. <https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2005.00341.x>
10. Babaii, H., Alipour, A., Borghei, A., & Azizi, M. (2010). Harlequin ichthyosis (or harlequin fetus). *Iranian Journal of Dermatology*, 13(4), 144-145.
11. Boer, M., Duchnik, E., Maleszka, R., & Marchlewicz, M. (2016). Structural and biophysical characteristics of human skin in maintaining proper epidermal barrier function. In *Postepy Dermatologii i Alergologii* (Vol. 33, Issue 1, pp. 1–5). Termedia Publishing House Ltd. <https://doi.org/10.5114/pdia.2015.48037>
12. Del Bino, S., Duval, C., & Bernerd, F. (2018). Clinical and biological characterization of skin pigmentation diversity and its consequences on UV impact. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 19, Issue 9). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms19092668>
13. Yamaguchi, Y., Brenner, M., & Hearing, V. J. (2007). The regulation of skin pigmentation. In *Journal of Biological Chemistry* (Vol. 282, Issue 38, pp. 27557–27561). <https://doi.org/10.1074/jbc.R700026200>
14. Perrot, H., & Ortonne, J. P. (1979). Ichthyosis nigricans: Ultrastructural study of the melanin pigmentary disturbances. In *Archives of Dermatological Research* (Vol. 265), 123-131. <https://doi.org/10.1007/BF00407876>
15. Palma, L., Marques, L. T., Bujan, J., & Rodrigues, L. M. (2015). Dietary water affects human skin hydration and biomechanics. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 8, 413–421. <https://doi.org/10.2147/CCID.S86822>
16. Gutiérrez-Cerrajero, C., Sprecher, E., Paller, A. S., Akiyama, M., Mazereeuw-Hautier, J., Hernández-Martín, A., & González-Sarmiento, R. (2023). Ichthyosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00412-3>



17. Almendra, N. V., & Duran, L. A. (2016). Hereditary ichthyosis: A diagnostic and therapeutic challenge. In *Revista Chilena de Pediatría* (Vol. 87, Issue 3, pp. 213–223). Sociedad Chilena de Pediatría. <https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.07.025>
18. Pinkova, B., Buckova, H., Borska, R., & Fajkusova, L. (2020). Types of congenital nonsyndromic ichthyoses. *Biomedical Papers*, 164(4), 357–365. <https://doi.org/10.5507/bp.2020.050>
19. Zhang, H., Ericsson, M., Weström, S., Vahlquist, A., Virtanen, M., & Törmä, H. (2019). Patients with congenital ichthyosis and TGM1 mutations overexpress other ARCI genes in the skin: Part of a barrier repair response? *Experimental Dermatology*, 28(10), 1164–1171. <https://doi.org/10.1111/exd.13813>
20. Yinges, S. (2021). Siblings' with Fatal Congenital Ichthyoses: A Case Report. *Neonat Pediatr Med*, S9:002. [Doi: 10.4172/2572-4983.1000002](https://doi.org/10.4172/2572-4983.1000002)
21. González-Del Carmen, M., Montañó, S., Reyes-Hernández, O. D., Vizcaíno-Dorado, P. A., Leyva-García, N., Morales-Morfin, J. C., Diaz-Beltran, W., Quinto-Santiago, E., Cariño-Calvo, L., Magaña, J. J., Leyva-Gómez, G., & Cortés, H. (2020). High prevalence of autosomal recessive congenital ichthyosis in a Mexican population caused by a new mutation in the TGM1 gene: epidemiological evidence of a founder effect. *International Journal of Dermatology*, 59(8), 969–977. <https://doi.org/10.1111/ijd.14952>
22. Wu, Y. C., & Yao, Q. (2023). Lamellar Ichthyosis. In *JAMA Dermatology* (Vol. 159, Issue 2, p. 210). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.5112>
23. Chulpanova, D. S., Shaimardanova, A. A., Ponomarev, A. S., Elsheikh, S., Rizvanov, A. A., & Solovyeva, V. v. (2022). Current Strategies for the Gene Therapy of Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis and Other Types of Inherited Ichthyosis. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 5). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23052506>



24. Paez, E., Tobia, S., Colmenarez, V., Herrera, K., Duarte, J. M., & Vivas, S. C. (2020). Ictiosis Lamelar autosómica recesiva: revisión de la literatura y caso clínico. *Revista argentina de dermatología*, 101(1), 101-110.
25. Estudio genético de la afección ictiosis laminar (2020). Gaceta UNAM. <https://www.gaceta.unam.mx/estudio-genetico-de-la-afeccion-ictiosis-laminar/>
26. Oji, V., Preil, M. L., Kleinow, B., Wehr, G., Fischer, J., Hennies, H. C., Hausser, I., Breitzkreutz, D., Aufenvenne, K., Stieler, K., Tantcheva-Poór, I., Weidinger, S., Emmert, S., Hamm, H., Perusquia-Ortiz, A. M., Zraeva, I., Diem, A., Giehl, K., Fölster-Holst, R., ... Traupe, H. (2017). S1 guidelines for the diagnosis and treatment of ichthyoses – update. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*, 15(10), 1053–1065. <https://doi.org/10.1111/ddg.13340>
27. Paller, A. S., & Butala, S. (2022). *Inherited ichthyosis: overview of management*. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/inherited-ichthyosis-overview-of-management>
28. Mazereeuw-Hautier, J., Vahlquist, A., Traupe, H., Bygum, A., Amaro, C., Aldwin, M., Audouze, A., Bodemer, C., Bourrat, E., Diociaiuti, A., Dolenc-Voljc, M., Dreyfus, I., el Hachem, M., Fischer, J., Gånemo, A., Gouveia, C., Gruber, R., Hadj-Rabia, S., Hohl, D., ... Hernandez-Martin, A. (2019). Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part one. *British Journal of Dermatology*, 180(2), 272–281. <https://doi.org/10.1111/bjd.17203>
29. Jaffar, H., Shakir, Z., Kumar, G., & Ali, I. F. (2023). Ichthyosis vulgaris: An updated review. In *Skin Health and Disease* (Vol. 3, Issue 1). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/ski2.187>
30. Baldwin, H. E., Nighland, M., Kendall, C., Mays, D. A., Grossman, R., & Newburger, J. (2013). 40 years of topical tretinoin use in review. *Journal of drugs in dermatology: JDD*, 12(6), 638-642.



31. Rubeiz, N., & Kibbi, A. G. (2003). Management of ichthyosis in infants and children. *Clinics in Dermatology*, 21(4), 325–328. [https://doi.org/10.1016/S0738-081X\(03\)00051-8](https://doi.org/10.1016/S0738-081X(03)00051-8)
32. Süßmuth, K., Traupe, H., Metze, D., & Oji, V. (2020). Ichthyoses in everyday practice: management of a rare group of diseases. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*, 18(3), 225–243. <https://doi.org/10.1111/ddg.14049>
33. Celleno, L., D'amore, A., & Cheong, W. K. (2022). The use of urea cream for hand eczema and urea foam for seborrheic dermatitis and psoriasiform dermatoses of the scalp. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 15, 2445–2454. <https://doi.org/10.2147/CCID.S377718>
34. Rosen, T. (2021). Retinoids in Pediatric Ichthyosis First-time Consensus Guidance. *The Dermatology Digest*, Vol. 2, No. 2, 44.
35. Jaffar, H., Shakir, Z., Kumar, G., & Ali, I. F. (2023). Ichthyosis vulgaris: An updated review. In *Skin Health and Disease* (Vol. 3, Issue 1). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/ski2.187>
36. Schlager, J. G., Rosumeck, S., Werner, R. N., Jacobs, A., Schmitt, J., Schlager, C., & Nast, A. (2016). Topical treatments for scalp psoriasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2016, Issue 2). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009687.pub2>
37. Traupe, H., Fischer, J., & Oji, V. (2014). Nonsyndromic types of ichthyoses—an update. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 12(2), 109-121. <https://doi.org/10.1111/ddg.12229>
38. Steijlen, P. M., Van Dooren-Greebe, R. J., & Van de Kerkhof, P. C. M. (1994). Acitretin in the treatment of lamellar ichthyosis. *British Journal of Dermatology*, 130(2), 211-214. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1994.tb02902.x>
39. Onnis, G., Chiaverini, C., Hickman, G., Dreyfus, I., Fischer, J., Bourrat, E., & Mazereeuw-Hautier, J. (2018). Alitretinoin reduces erythema in inherited ichthyosis.



Orphanet Journal of Rare Diseases, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0783-9>

40. Paller, A. S., Browning, J., Parish, L. C., Bunick, C. G., Rome, Z., & Bhatia, N. (2022). Safety, tolerability, and efficacy of a novel topical isotretinoin formulation for the treatment of X-linked or lamellar congenital ichthyosis: results from a phase 2a proof-of-concept study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 87(5), 1189-1191. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.02.060>

41. Fontao, L., Laffitte, E., Briot, A., Kaya, G., Roux-Lombard, P., Fraitag, S., Hovnanian, A.A., & Saurat, J. H. (2011). Infliximab infusions for Netherton syndrome: sustained clinical improvement correlates with a reduction of thymic stromal lymphopoietin levels in the skin. *The Journal of Investigative Dermatology*, 131(9), 1947-1950. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.124>

42. Roda, Â., Mendonça-Sanches, M., Travassos, A. R., Soares-de-Almeida, L., & Metzger, D. (2017). Infliximab therapy for Netherton syndrome: A case report. *JAAD Case Reports*, 3(6), 550–552. <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2017.07.019>

43. Luchsinger, I., Knöpfel, N., Theiler, M., Bonnet Des Claustres, M., Barbieux, C., Schwieger-Briel, A., Brunner, C., Donghi, D., Buettcher, M., Meier-Schiesser, B., Hovnanian, A., & Weibel, L. (2020). Secukinumab therapy for Netherton syndrome. *JAMA Dermatology*, 156(8), 907–911. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1019>

44. Barbieux, C., Bonnet des Claustres, M., de la Brassinne, M., Bricteux, G., Bagot, M., Bourrat, E., & Hovnanian, A. (2021). Duality of Netherton syndrome manifestations and response to ixekizumab. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 84(5), 1476–1480. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.07.054>

45. Lefferdink, R., Rangel, S. M., Chima, M., Ibler, E., Pavel, A. B., Kim, H. J., Wu, B., Abu-Zayed, H., Wu, J., Jackson, K., Singer, G., Choate, K. A., Guttman-Yassky, E., & Paller, A. S. (2023). Secukinumab responses vary across the spectrum of congenital ichthyosis in adults. *Archives of Dermatological Research*, 315(2), 305–315. <https://doi.org/10.1007/s00403-022-02325-3>



46. Süßmuth, K., Traupe, H., Loser, K., Ständer, S., Kessel, C., Wittkowski, H., & Oji, V. (2021). Response to dupilumab in two children with Netherton syndrome: improvement of pruritus and scaling. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 35(2), e152-e155. <https://doi.org/10.1111/jdv.16883>
47. Aktas, M., Salman, A., Apti Sengun, O., Comert Ozer, E., Hosgoren Tekin, S., Akin Cakici, O., Demir, G., & Ergun, T. (2020). Netherton syndrome: temporary response to dupilumab. *Pediatric dermatology*, 37(6), 1210-1211. <https://doi.org/10.1111/pde.14362>
48. Poulton, C., Gration, D., Murray, K., Baynam, G., & Halbert, A. (2019). Autosomal recessive congenital ichthyosis due to homozygous variants in NIPAL4 with a dramatic response to ustekinumab. *Pediatric dermatology*, 36(6), 1002–1003. <https://doi.org/10.1111/pde.13995>
49. Liddle, J., Beneton, V., Benson, M., Bingham, R., Bouillot, A., Boullay, A. B., ... & Hovnanian, A. (2021). A potent and selective kallikrein-5 inhibitor delivers high pharmacological activity in skin from patients with Netherton syndrome. *Journal of Investigative Dermatology*, 141(9), 2272-2279. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.01.029>
50. Chen, X., Riley, B.T., de Veer, S. J., Hoke, D.E., van Haeften, J., Leahy, D., Swedberg, J.E., Brattsand, M., Hartfield, P.J., Buckle, A.M., & Harris, J.M. (2019). Potent, multi-target serine protease inhibition achieved by a simplified β -sheet motif. *PLoS ONE*, 14(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210842>
51. Mazereeuw-Hautier, J., Cope, J., Ong, C., Green, A., Hovnanian, A., & Harper, J. I. (2006). Topical recombinant alpha1-antitrypsin: a potential treatment for Netherton syndrome?. *Archives of dermatology*, 142(3), 396-398. <https://doi.org/10.1001/archderm.142.3.396>
52. A Study to Evaluate Topically Applied SXR1096 Cream in Patients With Netherton Syndrome. Clinical Trials. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05211830>



53. Petrova, E., & Hovnanian, A. (2020). Advances in understanding of Netherton syndrome and therapeutic implications. In *Expert Opinion on Orphan Drugs* (Vol. 8, Issue 11, pp. 455–487). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/21678707.2020.1857724>
54. Rizzo, W. (2023). *ADX-629 Therapy for Sjögren-Larsson Syndrome*. *Clinical Trials*. <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT05443685>
55. Aufenvenne, K., Larcher, F., Hausser, I., Duarte, B., Oji, V., Nikolenko, H., del Rio, M., Dathe, M., & Traupe, H. (2013). Topical enzyme-replacement therapy restores transglutaminase 1 activity and corrects architecture of transglutaminase-1-deficient skin grafts. *American Journal of Human Genetics*, 93(4), 620–630. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.08.003>
56. Plank, R., Yealland, G., Miceli, E., Lima Cunha, D., Graff, P., Thomforde, S., Gruber, R., Moosbrugger-Martinz, V., Eckl, K., Calderón, M., Hennies, H. C., & Hedtrich, S. (2019). Transglutaminase 1 replacement therapy successfully mitigates the autosomal recessive congenital ichthyosis phenotype in full-thickness skin disease equivalents. *Journal of Investigative Dermatology*, 139(5), 1191-1195. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.11.002>
57. Cuggino, J. C., Alvarez I., C. I., Strumia, M. C., Welker, P., Licha, K., Steinhilber, D., Mutihac, R. C., & Calderón, M. (2011). Thermosensitive nanogels based on dendritic polyglycerol and N-isopropylacrylamide for biomedical applications. *Soft Matter*, 7(23), 11259–11266. <https://doi.org/10.1039/c1sm06357j>
58. Witting, M., Molina, M., Obst, K., Plank, R., Eckl, K. M., Hennies, H. C., Calderón, M., Frieß, W., & Hedtrich, S. (2015). Thermosensitive dendritic polyglycerol-based nanogels for cutaneous delivery of biomacromolecules. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 11(5), 1179–1187. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.02.017>
59. Valentin, F., Wiegmann, H., Tarinski, T., Nikolenko, H., Traupe, H., Liebau, E., Dathe, M., & Oji, V. (2021). Development of a pathogenesis-based therapy for



peeling skin syndrome type 1. *British Journal of Dermatology*, 184(6), 1123–1131. <https://doi.org/10.1111/bjd.19546>

60. Grond, S., Eichmann, T.O., Dubrac, S., Kolb, D., Schmuth, M., Fischer, J., Crumrine, D., Elias, P.M., Haemmerle, G., Zechner, R., Lass, A., & Radner, F.P.W. (2017). PNPLA1 Deficiency in Mice and Humans Leads to a Defect in the Synthesis of Omega-O-Acylceramides. *Journal of Investigative Dermatology*, 137(2), 394–402. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.08.036>

61. Bergqvist, C., Abdallah, B., Hasbani, D.J., Abbas, O., Kibbi, A.G., Hamie, L., Kurban, M., & Rubeiz, N. (2018). CHILD syndrome: a modified pathogenesis-targeted therapeutic approach. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 176(3), 733-738. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38619>

62. Yu, X., Chen, L., Yang, Z., Gu, Y., Zheng, W., Wu, Z., Li, M., & Yao, Z. (2020). An excellent response to topical therapy of four congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects syndrome patients with an increased concentration of simvastatin ointment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(1), e8-e11. <https://doi.org/10.1111/jdv.15838>

63. Akiyama, M., Sugiyama-Nakagiri, Y., Sakai, K., McMillan, J. R., Goto, M., Arita, K., Tsuji-Abe, Y., Tabata, N., Matsuoka, K., Sasaki, R., Sawamura, D., & Shimizu, H. (2005). Mutations in lipid transporter ABCA12 in harlequin ichthyosis and functional recovery by corrective gene transfer. *Journal of Clinical Investigation*, 115(7), 1777–1784. <https://doi.org/10.1172/JCI24834>

64. Choate, K. A., Medalie, D. A., Morgan, J. R., & Khavari, P. A. (1996). Corrective gene transfer in the human skin disorder lamellar ichthyosis. *Nature medicine*, 2(11), 1263-1267. <https://doi.org/10.1038/nm1196-1263>

65. Dang, L., Zhou, X., Zhong, X., Yu, W., Huang, S., Liu, H., Chen, Y., Zhang, W., Yuan, L., Li, L., Huang, X., Li, G., Liu, J., & Tong, G. (2022). Correction of the pathogenic mutation in TGM1 gene by adenine base editing in mutant embryos. *Molecular Therapy*, 30(1), 175–183. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.05.007>



66. Di, W. L., Lwin, S. M., Petrova, A., Bernadis, C., Syed, F., Farzaneh, F., Moulding, D., Martinez, A. E., Sebire, N. J., Rampling, D., Virasami, A., Zamiri, M., Wang, W., Hara, H., Kadiyirire, T., Abdul-Wahab, A., Martinez-Queipo, M., Harper, J. I., McGrath, J. A., ... Qasim, W. (2019). Generation and clinical application of gene-modified autologous epidermal sheets in Netherton Syndrome: Lessons learned from a Phase 1 Trial. *Human Gene Therapy*, 30(9), 1067–1078. <https://doi.org/10.1089/hum.2019.049>
67. Freedman, J. C., Parry, T. J., Zhang, P., Majumdar, A., Krishnan, S., Regula, L. K., O'Malley, M., Coghlan, S., Yogesha, S. D., Ramasamy, S., & Agarwal, P. (2021). Preclinical evaluation of a modified herpes simplex virus type 1 vector encoding human TGM1 for the treatment of autosomal recessive congenital ichthyosis. *Journal of Investigative Dermatology*, 141(4), 874-882. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.07.035>
68. Uthoff, D., Gorney, M., & Teichmann, C. (1994). Cicatricial ectropion in ichthyosis: a novel approach to treatment. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, 10(2), 92-95. <https://doi.org/10.1097/00002341-199406000-00004>
69. Das, S. , Honavar, S. G. , Dhepe, N. & Naik, M. N. (2010). Maternal skin allograft for cicatricial ectropion in congenital ichthyosis. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, 26 (1), 42-43. <https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e3181b8e0d4>
70. Rybárová, N., Pinková, B., Došková, H., & Vlková, E. (2020). Sight-threatening complication of cicatricial ectropion in a patient with lamellar ichthyosis—case report. *Acta Dermatovenerologica Croatica*, 28(1), 29-33. [PMID: 32650848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32650848/)