



Cátedra de Dermatología  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad Nacional Rosario

Prof. Titular Dr. Fernández Bussy, Ramón A.

GMD

Facultad Cs. Médicas  
Biblioteca



TFEM2356

# SÍNDROME METABÓLICO Y LA PIEL, MÁS ALLÁ DE UNA ASOCIACIÓN SUPERFICIAL.

Carrera de Especialización de Posgrado en Dermatología.



Autor: Dra. Luciana Andrea Mussetti

Tutor: Dra. Ana Gabriela Molteni

## ÍNDICE.

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>7</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>7</b>
<b>4. GLOSARIO DE TÉRMINOS.....</b>	<b>8</b>
<b>5. SÍNDROME METABÓLICO.....</b>	<b>11</b>
a) Definición.....	12
b) Criterios Diagnósticos:.....	12
c) Prevalencia.....	14
<b>6. SÍNDROME METABÓLICO Y ENFERMEDADES DE LA PIEL.....</b>	<b>15</b>
a) Adipocinas.....	17
b) Resistencia a la Insulina y Señalización de Insulina.....	20
c) Inflamación crónica.....	22
d) Citocinas proinflamatorias y mecanismos moleculares relacionados.....	23
<b>7. PSORIASIS.....</b>	<b>25</b>
a) Epidemiología.....	25
b) Patogénesis.....	25
c) Diagnóstico.....	27
d) Clínica.....	28
e) Asociación entre Psoriasis y Síndrome metabólico.....	29
f) Problemas fisiopatogénicos comunes a Psoriasis y Síndrome metabólico.....	29
g) De la Psoriasis al Síndrome metabólico.....	30
h) Del Síndrome metabólico a la Psoriasis.....	34
i) Tratamiento.....	35
<b>8. ACANTOSIS NIGRICANS.....</b>	<b>42</b>
a) Definición.....	42
b) Epidemiología.....	42
c) Etiología.....	43
d) Diagnóstico.....	44
e) Patogénesis.....	44
f) Asociación entre Acantosis nigricans y Síndrome metabólico.....	46
g) Tratamiento.....	48
<b>9. ALOPECIA ANDROGÉNICA.....</b>	<b>49</b>

a)	Definición.....	49
b)	Epidemiología.....	50
c)	Patogénesis.....	50
d)	Clínica. ....	56
e)	Diagnóstico.....	60
f)	Asociación entre Alopecia androgénica y Síndrome metabólico. ....	60
g)	Tratamiento. ....	63
<b>10.</b>	<b>HIDRADENITIS SUPURATIVA.....</b>	<b>65</b>
a)	Definición.....	65
b)	Epidemiología.....	65
c)	Patogénesis.....	66
d)	Diagnóstico.....	70
e)	Clínica. ....	70
f)	Asociación entre Hidradenitis supurativa y Síndrome metabólico. ....	72
g)	Objetivos del tratamiento médico. ....	75
<b>10.</b>	<b>ACROCORDONES. ....</b>	<b>78</b>
a)	Epidemiología.....	78
b)	Patogénesis.....	78
c)	Diagnóstico.....	79
d)	Clínica. ....	79
e)	Asociación entre Acrocordones y Síndrome metabólico. ....	79
<b>11.</b>	<b>ACNÉ. ....</b>	<b>81</b>
a)	Definición.....	81
b)	Epidemiología.....	81
c)	Asociación entre Acné y Síndrome metabólico. ....	81
<b>12.</b>	<b>DERMATITIS ATÓPICA. ....</b>	<b>84</b>
<b>13.</b>	<b>SÍNDROME METABÓLICO Y PIEL, MÁS ALLÁ DE UNA ENTIDAD SUPERFICIAL: NUEVAS ASOCIACIONES.....</b>	<b>86</b>
a)	Liquen plano.....	86
b)	Envejecimiento Celular.....	87
<b>14.</b>	<b>CONCLUSIÓN. ....</b>	<b>88</b>
<b>15.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA GENERAL. ....</b>	<b>90</b>

## 1. INTRODUCCIÓN.

La piel ha sido descrita adecuadamente como “el espejo del organismo”, por tal motivo, es oportuno realizar esta revisión y actualización, con el objetivo de determinar las principales manifestaciones cutáneas asociadas al síndrome metabólico.

Entendemos como manifestaciones cutáneas del síndrome metabólico, como toda aquella patología, padecimiento o manifestación en piel, anexos y/o mucosas que se expresan en aquel paciente que cumple con los criterios para ser definido con síndrome metabólico, estando o no en control adecuado de sus padecimientos de base.

El término “**síndrome metabólico**” (SM) fue utilizado por primera vez por Hanefeld y Leonhardt a principios de la década de 1980<sup>1</sup>, el análisis de que ciertas alteraciones metabólicas parecían agruparse, se observó desde principios del siglo pasado cuando Kylin y Marañón, describieron de forma independiente la frecuente asociación de diabetes mellitus e hipertensión arterial. Desde entonces, el SM ha sido etiquetado como cuarteto mortal, síndrome X y síndrome de resistencia a la insulina, y su definición ha evolucionado a medida que se conoce más sobre su fisiopatología y sus características clínicas asociadas.

Gerald Reaven introdujo el concepto de resistencia a la insulina como un factor etiológico común para estos trastornos metabólicos<sup>2</sup>. Además de la hipertensión, incluía la intolerancia a la glucosa (IGT), hiperinsulinemia, niveles altos de triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (VLDL) y bajos niveles de colesterol de alta densidad (HDL). Posteriormente, Norman Kaplan agregó la adiposidad central como una característica clínica de síndrome metabólico<sup>3</sup>.

En los últimos 15 años, varias organizaciones, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Fundación Internacional de Diabetes (FID), la Asociación Americana del Corazón (AHA) y el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI) han propuesto un conjunto de criterios diagnósticos para definir mejor el síndrome metabólico en adultos. En 2009, los miembros representativos de la AHA / NHLBI, la FID y varias otras organizaciones importantes emitieron un conjunto unificado de criterios comunes para el diagnóstico clínico del síndrome metabólico<sup>4</sup>:

- ✓ Incremento de la circunferencia abdominal: definición específica por población y país. En el año 2010, la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) publica con base en la información de estudios en América Latina, el perímetro abdominal con valores de corte para el diagnóstico de síndrome metabólico en varones con más de 94 cm y mujeres con más de 88 cm de cintura <sup>5</sup>.
- ✓ Elevación de los triglicéridos: mayor o igual a 150 mg/dL (o en tratamiento con hipolipemiante específico).
- ✓ Disminución del colesterol HDL: menor de 40 mg% en hombres o menor de 50 mg% en mujeres (o en tratamiento con efecto sobre HDL).
- ✓ Elevación de la presión arterial: presión arterial sistólica (PAS) mayor o igual a 130 mmHg y/o presión arterial diastólica PAD mayor o igual a 85 mmHg (o en tratamiento antihipertensivo).
- ✓ Elevación de la glucosa en ayunas: mayor o igual a 100 mg/dL (o en tratamiento con fármacos hipoglucemiantes)<sup>6</sup>.

El diagnóstico de síndrome metabólico se realiza con la presencia de tres de los cinco componentes propuestos.

Un gran número de enfermedades sistémicas durante su evolución pueden presentar manifestaciones cutáneas, en ocasiones propias de la dolencia, aunque en otras, pueden ser el único indicador de la presencia de una enfermedad interna asintomática; por ello es fundamental su reconocimiento. Su aparición debe alertar al médico sobre el probable inicio de ciertos desórdenes sistémicos, lo que permitirá realizar un diagnóstico precoz, con las implicancias clínicas y terapéuticas de intervención a corto y largo plazo<sup>7</sup>.

En nuestro caso, las manifestaciones cutáneas pueden aparecer en el transcurso del SM conocido o constituir la primera manifestación de esta patología aún no diagnosticada, e incluso pueden preceder en años al diagnóstico de la afección.

En los últimos años, se ha informado que el SM está potencialmente asociado con numerosas afecciones dermatológicas, de las cuales, la psoriasis, el acné vulgar y la hidradenitis supurativa (HS) son las más comunes y conocidas. Otras enfermedades de la piel que están relacionadas con afecciones inflamatorias

sistémicas o autoinmunes, como la dermatitis atópica (DA) y la alopecia androgénica (AGA), también tienen posibles vínculos <sup>8</sup>.

Los mecanismos implicados en la fisiopatología subyacente del SM, radican en una combinación de resistencia a la insulina, exceso de adiposidad e inflamación sistémica de bajo grado. Los resultados de esta interacción metabólica pueden funcionar biológicamente como órgano endócrino activo, con liberación sistémica de mediadores proinflamatorios y protrombóticos. Estos marcadores, como IL-1 beta, IL-6 y TNF-alfa, contribuyen aún más a la resistencia insulina, disfunción endotelial y el consiguiente desarrollo de factores de riesgo cardiovascular<sup>9</sup>. Muchos de los marcadores inflamatorios vistos en los síndromes metabólicos, también han sido implicados en varios procesos inflamatorios que comprometen la piel, acentuando en su fisiopatología la enérgica asociación con la resistencia insulina.

Entre las diversas afecciones de la piel investigadas, la psoriasis tiene un gran interés en relación con el SM; donde se estima que la prevalencia de este último, se triplica al de la población general. La asociación entre ambas entidades, está directamente relacionada con la gravedad de psoriasis<sup>10</sup>.

La acantosis nigricans (AN) es un trastorno caracterizado por hiperpigmentación difusa de la piel y engrosamiento aterciopelado. Es un marcador cutáneo activo estrechamente asociado con la obesidad, resistencia a la insulina (RI), hiperinsulinemia, endocrinopatía o malignidad, en particular, con adenocarcinoma gastrointestinal. La prevalencia varía, y el origen étnico sería un factor independiente. La evidencia muestra que la AN es una manifestación cutánea clínica útil para identificar pacientes susceptibles a RI, el SM y la diabetes tipo 2<sup>11</sup>.

La alopecia androgenética y su asociación con el SM se encuentra en constante estudio desde 1972, cuando analizaron el vínculo entre los factores de riesgo cardiovascular y la pérdida de cabello; también se ha asociado con otras afecciones metabólicas, incluyendo síndrome de ovario poliquístico, síndrome de Cushing, como varias deficiencias nutricionales <sup>12</sup>.

La hidradenitis supurativa, es actualmente reconocida como una enfermedad inflamatoria sistémica que comparte una fuerte asociación con el síndrome metabólico. Hay relación entre la inflamación crónica de bajo grado e hiperinsulinismo, además de factores mecánicos, como la mayor fricción que se

establece por el sobrepeso; alterando también el microbiota cutáneo y predisponiendo a la oclusión folicular. Este vínculo parece intervenir también en la dermatitis atópica, alterando la barrera epidérmica con la consiguiente pérdida transepidérmica de agua<sup>13</sup>.

Los Acrocordones, son los tumores fibroepiteliales más comunes, se han asociado a diversas patologías como DBT, obesidad, sobrepeso, embarazo, estas patologías endocrinológicas alteran la proliferación celular y favorecen la presencia de los mismos, los cuales pueden ser una pista para el diagnóstico de SM<sup>14</sup>.

En la última década, la indagación sobre las complejas conexiones fisiopatológicas entre síndrome metabólico y trastornos cutáneos inflamatorios reveló posibles vínculos. Los estudios y reportes de la literatura apoyan la asociación entre síndrome metabólico y un espectro de enfermedades dermatológicas en adultos<sup>15</sup>.

Las manifestaciones cutáneas de las enfermedades metabólicas no sólo representan indicios para el diagnóstico oportuno de estas enfermedades, sino también signos clínicos de complicaciones internas, por lo cual, los dermatólogos deben reconocerlas, para iniciar un manejo precoz y brindar un mejor pronóstico a los pacientes.

## **2. OBJETIVOS.**

### Generales:

- Realizar una revisión y actualización de los trastornos cutáneos en asociación al síndrome metabólico.

### Específicos:

- Realizar revisión y actualización de la fisiopatología del síndrome metabólico.
- Vincular la fisiopatología de las patologías cutáneas en relación al síndrome metabólico.
- Considerar las características clínicas de las patologías cutáneas en el Síndrome metabólico, pautas para su reconocimiento y tratamiento oportuno.

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS.**

El presente trabajo es una monografía de análisis de experiencias realizadas y publicadas por varios autores, en distintas fuentes de especialidades médicas como Medicina interna y Dermatología. La búsqueda de este material se realizó de libros, revistas y artículos bibliográficos en literatura de elevada calidad y valor científico, publicados en idioma español e inglés. La búsqueda se efectuó mediante la consulta de bases de datos de Medline

#### **4. GLOSARIO DE TÉRMINOS.**

AAPF: alopecia androgenética de patrón femenino.

ACC: acetil coA carboxilasa

ADA: American Diabetes Association.

AGA: alopecia androgenética.

AGL: ácidos grasos libres.

AHA: asociación americana del corazón.

ALAD: asociación latinoamericana de diabetes.

AMPK: proteína quinasa activada por adenosin monofosfato.

AN: acantosis nigricans.

AR: artritis reumatoidea.

CD: células dendríticas.

Cinco  $\alpha$ R (5 $\alpha$  R): enzima cinco  $\alpha$  reductasa.

CPD: célula de la papila dérmica.

CXCL: interleucina ligando de quimiocina.

DA: dermatitis atópica.

DBT: diabetes mellitus.

DHT: dihidrotestosterona.

EDC: complejo de diferenciación epidérmica.

EI: enfermedad inflamatoria intestinal.

FID: Fundación internacional de diabetes.

FT: frontotemporal.

GAA: glucosa alterada en ayunas.

GLP-: agonista del receptor péptido.

HA: hiperandrogenemia.

HDL: lipoproteína de alta densidad.

HiSCR: respuesta clínica de la hidradenitis supurativa.

HLA: antígeno de histocompatibilidad.

HOMA-IR: modelo homeostático de evaluación de resistencia a la insulina.

HS: hidradenitis supurativa.

HS-PG2: evaluación global de la hidradenitis supurativa.

IAM: infarto agudo de miocardio.

ICAM-1: molécula de adhesión intercelular.

IG: inmunoglobulina.

IgA AGA: anticuerpo anti gliadina.

IGF BP: factor de crecimiento similar a insulina.

IGF: factor de crecimiento insulínico.

IGT: intolerancia oral a la glucosa.

IL: interleuquina.

IMC: índice de masa corporal.

LP: liquen plano.

MCP-1: proteína quimioatrayente de monocitos.

MMP: metaloproteinasas de la matriz.

MRFIT: Multiple Risk Factors Intervention Trial.

MTORC-1: diana de rapamicina en células de mamíferos.

NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato.

NCEP-ATPIII: panel III de tratamiento para adultos del programa educativo nacional sobre el colesterol.

NCSTN: gen potenciador de nicastina.

NFkB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de células b activadas.

NHLBI: instituto nacional del corazón, los pulmones y la sangre.

NT: linfocito natural killer.

OMS: organización mundial de la salud.

PA-1: factor activador de plasminógeno.

PAD: presión arterial diastólica.

PAPA: síndrome caracterizado por artritis piógena, acné, pioderma gangrenoso.

PAPASH: síndrome caracterizado por artritis piógena, acné, pioderma gangrenoso, hidradenitis supurativa.

PAS: presión arterial sistólica.

PASH: síndrome caracterizado por pioderma gangrenoso, acné, hidradenitis supurativa.

PASI: Índice de la severidad del área de Psoriasis.

PBMCs: célula mononuclear de sangre periférica.

PCR: proteína c reactiva.

PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

PECAM-1: molécula de adhesión plaqueto-endotelial 1.

PPAR- $\alpha$ : receptor  $\alpha$  activado por el proliferador de peroxisomas.

PSEN I: gen preselina I.

PSENEN: gen potenciador preselina II.

PSTPI I: gen serina-treonina-prolina que interactúa con proteína I.

QTC: queratinocito.

QUICKI: índice de verificación cuantitativa de sensibilidad a la insulina.

RI: resistencia a la insulina.

ROS: especie reactiva de oxígeno.

SAPHO: síndrome caracterizado por sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis.

SFRP5: proteína 5 secretada relacionado con el frizz.

SIRT-1: sirtuina 1.

SM: síndrome metabólico.

SREBP-1: proteína de unión a elementos reguladores de esteroides 1.

TA: tejido adiposo.

TGA: tolerancia oral a la glucosa.

TH: linfocito t helper.

TLR: toll Like receptor.

TNF: factor de necrosis tumoral.

UDE: unión dermoepidérmica.

V-CAM: molécula de adhesión vascular.

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

VLDL: lipoproteína de baja densidad.

VPH: Virus papiloma humano.

## **5. SÍNDROME METABÓLICO.**

El síndrome metabólico se encuentra en la encrucijada entre la genética y el medio ambiente

Antiguamente pensábamos que el tejido graso carecía de cualquier función, pero hoy sabemos que es un órgano activo capaz de segregar múltiples sustancias (adipocinas), involucradas en el mantenimiento del peso y en el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular; precisamente en el riesgo cardiovascular que supone, radica la importancia de éste síndrome, capaz de producir lesiones endoteliales y una inflamación sistémica, que lo convierte en vulnerable, predisponiendo al individuo a la enfermedad.

No es, sin embargo, el SM una enfermedad actual en un sentido estricto, ya que, históricamente, los antecedentes del SM se remontan hasta el primer cuarto del siglo pasado. Ya en 1923 Dr. Eskil Kylin, de Goteburgo, Suecia, mencionó un síndrome caracterizado por la asociación de hipertensión arterial, obesidad, hiperglucemia y gota. En 1966, Welborn encontró una asociación entre hipertensión arterial e hiperinsulinemia. Modan en 1985 describe, entre los hipertensos, una prevalencia de hiperinsulinemia y tolerancia alterada a los glúcidos mayor que en la población general. Por otra parte, también había evidencias epidemiológicas de que los factores de riesgo cardiovascular suelen presentarse asociados. Estudios como el de Framingham<sup>1</sup> o el Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) ya demostraban que la prevalencia de la hiperlipidemia y de la hiperglucemia era mayor entre la población hipertensa. No obstante, no fue hasta 1988 en que Gerald Reaven<sup>2</sup> acuñó la expresión síndrome X metabólico para referirse a un conjunto de alteraciones que tienden a darse en el mismo sujeto, entre las que se encuentran la resistencia a la Insulina, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, aumento de los niveles de triglicéridos, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), con disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL) e hipertensión arterial. Ésta sería la primera referencia en la bibliografía en la que se sugiere que la RI podría ser el vínculo común de las demás alteraciones que participan en la definición del síndrome. Otras denominaciones de este síndrome han sido: cuarteto mortal, síndrome

aterotrombógeno, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome plurimetabólico y, finalmente, como síndrome metabólico.

El concepto de síndrome metabólico existe ya desde hace algunos años, pero con el reconocimiento de la obesidad como un problema mayor de salud en todo el mundo el interés por este síndrome ha crecido y los conceptos subyacentes al mismo han ido sufriendo una metamorfosis.

**a) Definición.**

El síndrome metabólico (SM) es una serie de desórdenes o anomalías metabólicas que en conjunto son considerados factores de riesgos en un mismo individuo, para desarrollar diabetes y enfermedad cardiovascular<sup>2</sup>; es por ello, que se caracteriza por la aparición en forma simultánea o secuencial<sup>3</sup> de la obesidad central, dislipidemias, anomalías en el metabolismo de la glucosa e hipertensión arterial, estrechamente asociado a resistencia a la insulina<sup>4</sup>, la cual ha sido considerada como base del desarrollo del conjunto de anomalías que lo conforman, sugiriendo a la obesidad abdominal o central como responsable del desarrollo de la insulinoresistencia; aunque su etiología exacta no está clara, se conoce que existe una compleja interacción entre factores genéticos, metabólicos y ambientales<sup>1</sup>. Por lo tanto, los pacientes que presentan al menos 3 de estas 5 características se dice que tiene el síndrome metabólico.

**b) Criterios Diagnósticos:**

✓ Incremento de la circunferencia abdominal: definición específica por población y país. En el año 2010, Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) publicó el consenso de Epidemiología, Diagnóstico, Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos, con base en la información de estudios en América Latina, en el cual se considera al perímetro abdominal de corte para el diagnóstico de síndrome metabólico en varones con más de 94 cm y mujeres con más de 88 cm de cintura<sup>5</sup>.

El perímetro abdominal es una medida antropométrica que permite determinar la grasa acumulada en el tronco. Hay dos sitios en los que se acumula el exceso de grasa, dependiendo de éste se determina el tipo de obesidad:

-Obesidad periférica o ginecoide: grasa depositada en glúteos, muslos y brazos.

-Obesidad central, abdominal o androide: grasa depositada en el tronco.

✓ Elevación de los triglicéridos: mayor o igual a 150 mg/dL (o en tratamiento con hipolipemiente específico).

✓ Disminución del colesterol HDL: menor de 40 mg% en hombres o menor de 50 mg% en mujeres (o en tratamiento con efecto sobre HDL).

✓ Elevación de la presión arterial: presión arterial sistólica (PAS) mayor o igual a 130 mmHg y/o presión arterial diastólica (PAD) mayor o igual a 85 mmHg (o en tratamiento antihipertensivo).

✓ Elevación de la glucosa en ayunas: mayor o igual a 100 mg/dL (o en tratamiento con fármacos hipoglucemiantes)<sup>6</sup>.

La definición más ampliamente utilizada por su sencillez es la de la NCEP-ATP III (“National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III”). Bajo esta definición todos los parámetros tienen el mismo valor, no se enfatiza en ningún factor de riesgo o componente.

Según las directrices de la Asociación Americana de Diabetes (ADA, “American Diabetes Association”) la definición del factor disglucémico fue cambiada para la glucosa en ayunas (de  $\geq 110$  mg/dl a  $\geq 100$  mg/dl) en la definición de SM por la NCEP-ATP III.

La definición de la AHA/NHLBI es muy similar a la de la NCEP-ATP III, todos los factores de riesgo tienen la misma importancia y los valores son los mismos.

En 3 de las clasificaciones (OMS, EGIR y AACE) se enfatiza en la presencia de la insulinorresistencia (RI). En las tres definiciones mencionadas tanto la TGA (Tolerancia a la glucosa alterada) como la GAA (Glucosa alterada en ayunas) son marcadores de un metabolismo anormal de la glucosa. Ninguna de las tres definiciones incluye a la diabetes mellitus.

**c) Prevalencia.**

La prevalencia de síndrome metabólico en Argentina en adultos de edad media se estima que es de un 27,5 %, aproximadamente uno de cada 5 adultos presenta SM. Se observó que los varones presentaron mayor prevalencia que las mujeres (29,4% versus 27,4% respectivamente). En orden de frecuencia, la prevalencia de los componentes de SM fueron la dislipidemia (38,3%), la presión arterial elevada (33,4%), la obesidad (32,1%) y la diabetes (7,5%)<sup>16</sup>.

## 6. SÍNDROME METABÓLICO Y ENFERMEDADES DE LA PIEL.

Aunque los mecanismos exactos de la asociación entre Síndrome Metabólico (SM) y las enfermedades de la piel siguen siendo vagas, es de suma importancia identificar las posibles vías comunes de asociación, para comprender y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. De todos los posibles mecanismos hipotéticos patológicos del síndrome metabólico, la evidencia sugiere que la alteración en la señalización de la insulina y el aumento de su resistencia, junto a la obesidad abdominal, unido a un elevado estado de inflamación crónica, son los principales factores de riesgo para inducir enfermedades de la piel<sup>9</sup>.

Dada la estrecha relación entre obesidad abdominal e insulinoresistencia, se ha planteado también que la obesidad abdominal sería el más importante de los factores de riesgo y el que conllevaría al desencadenamiento de las demás anomalías en el síndrome<sup>17</sup>.

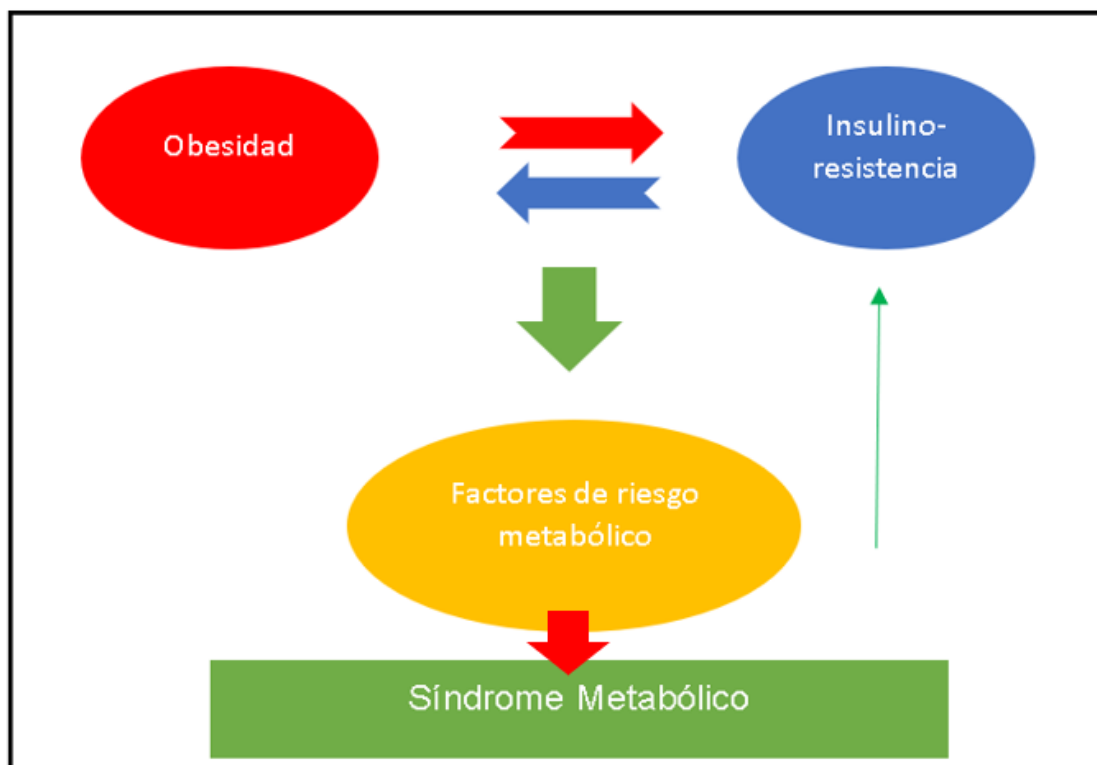


Figura 1: Asociación entre obesidad y síndrome metabólico.

El tejido adiposo (TA), en particular el abdominal, es un órgano endócrino activo que contribuye en la regulación de las funciones corporales, tales como los procesos mediados por la insulina, el metabolismo lipídico y glucídico, cambios vasculares, en la coagulación y algunos aspectos de la inflamación.

Como mediadores de todos estos efectos se citan distintas sustancias procedentes de los adipocitos, Adipocinas, y una amplia variedad de citocinas proinflamatorias, como la proteína C reactiva (PCR), factor de crecimiento  $\beta$ , activador del plasminógeno (PA-1), IL-1 $\beta$  y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Estas moléculas a través de sus efectos directos e indirectos, explican la naturaleza inflamatoria de la obesidad y su relación con otros procesos inflamatorios<sup>18</sup>.

Además, el TA varía su estructura y composición con respecto a su estado basal, lo que multiplica su efecto proinflamatorio, de este modo la leptina y posiblemente otros factores que son producidos por los adipocitos, macrófagos o ambos regulan o aumentan notablemente las moléculas de adhesión sobre las células endoteliales, como la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) y la molécula de adhesión plaqueta-endotelial tipo 1 (PECAM-1). También es posible que la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1), que se expresa en los adipocitos, contribuya al reclutamiento y la trans migración de monocitos derivados de la médula ósea, produciendo aumento de los macrófagos en el TA<sup>19</sup>. Esta acumulación de macrófagos aumentados en número y tamaño, que llegará hasta el 60% dependiendo de la masa grasa del paciente, será la responsable de provocar la expresión de moléculas proinflamatorias y contribuirá al estado inflamatorio permanente.

Otro hallazgo importante, es que los linfocitos, que no forman parte del tejido adiposo, se encuentran en la proximidad con el tejido adiposo pericapsular de los ganglios linfáticos y pueden mantener interacciones paracrinas entre estos y los adipocitos, intercambiando información.

Además de todos los elementos celulares citados, también encontramos células endoteliales, leucocitos, fibroblastos y preadipocitos que conforman el tejido vascular estromal adiposo.

Este conglomerado de células forma el TA, regulado por múltiples vías metabólicas mediadas por citocinas y adipocitocinas o adipocinas, que serán un producto bioactivo con funciones endócrinas, paracrinas y autocrinas producidas por el TA que representan los fundamentos del estado proinflamatorio de la obesidad<sup>19</sup>.

La presencia y la persistencia de un estado inflamatorio crónico de bajo grado en la obesidad conduce a una alteración de la función y de la estructura vascular, de la inmunidad y del metabolismo de los adipocitos, todo ello a través de una alteración del balance de las adipocinas y citocinas, que son claves en la patogénesis del síndrome metabólico y en el desarrollo del riesgo de morbimortalidad cardiovascular<sup>20</sup>.

#### **a) Adipocinas.**

Involucradas ampliamente en una variedad de procesos biológicos, participan en la homeostasis energética, inflamación, resistencia a la insulina y proliferación celular.

La función deteriorada del tejido adiposo, como la inflamación, la hipertrofia de los adipocitos y la acumulación de grasa ectópica, causa una secreción adversa y contribuye a las enfermedades metabólicas e inflamatorias<sup>21</sup>. Las adipocinas pueden clasificarse como proinflamatorias o antiinflamatorias, dependiendo de su efecto sobre la inflamación. La quemerina, la leptina, la resistina y las citocinas clásicas como TNF- $\alpha$  e IL-6 son adipocinas proinflamatorias. Las adipocinas antiinflamatorias incluyen adiponectina, proteína 5 secretada relacionada con el frizz (SFRP5) y omentina-1<sup>9</sup>.

Se ha encontrado que la quemerina está involucrada en el metabolismo energético, la adipogénesis y la inflamación. El papel de ésta en el metabolismo corporal depende de su papel en la regulación de la ingesta de alimentos, la homeostasis de la glucosa y el peso corporal. En el tejido adiposo, la quemerina participa en los procesos de hiperplasia, angiogénesis e inflamación al captar a los adipocitos, las células endoteliales y las células inmunes, por separado. Tanto en ratones como en humanos, los niveles de quemerina se correlacionan positivamente con el índice de masa corporal (IMC), las citocinas

inflamatorias y el porcentaje de grasa corporal. En particular, la expresión de quemerina aumenta en pacientes con psoriasis y se correlaciona con PASI<sup>22</sup>. Un estudio reciente encontró que la quemerina induce la respuesta inflamatoria en los queratinocitos a través de la señalización de especies reactivas de oxígeno (ROS), sirtuina 1 (SIRT-1), factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NFκB)<sup>23</sup>.

La leptina producida principalmente por los adipocitos, asociada al perímetro abdominal, resistencia a la insulina y SM; induce la secreción de IL-6, TNF-α, IL-1, CXCL-1, IL-8, CXCL-8 e IL-12, estos mediadores proinflamatorios no solo conducen a la resistencia a la insulina, modulan el metabolismo lipídico, también contribuyen en la patogenia de la psoriasis; en el síndrome de Behçet, además de su participación en la inflamación, la leptina también mejora la liberación de óxido nítrico de las células endoteliales y participa en la fisiopatología de las lesiones vasculares<sup>21</sup>. En pacientes con acrocordones, la leptina sérica está significativamente aumentada.

Es importante destacar que la leptina sérica y el número de acrocordones son significativamente mayores en pacientes con SM<sup>24</sup>, lo que indica que esta puede desempeñar un papel patológico común, aunque el mecanismo subyacente aún no se ha dilucidado. Un estudio inmunohistoquímico informó que el efecto angiogénico y la inducción de la proliferación celular de leptina podrían contribuir al desarrollo de acrocordones<sup>25</sup>.

La resistina es otra adipocina proinflamatoria, producida principalmente por poblaciones celulares como macrófagos, células mononucleares (PBMCs) y células de médula ósea. Se ha descubierto que la resistina juega un papel importante en la inflamación al aumentar la secreción de varias citocinas inflamatorias, como TNF-α, CXCL8, IL-12, IL-1β e IL-6<sup>26</sup>. Curiosamente, se ha demostrado que la resistina se asocia con psoriasis, dermatitis atópica, acantosis nigricans y enfermedad de Behçet<sup>27</sup>. En cuanto al papel de la resistina en la psoriasis, además de su efecto sobre la producción de citocinas proinflamatorias, su conexión con la proproteína convertasa subtilisina / kexina 9 (PCSK9) puede representar otro mecanismo clave. PCSK9 es una lipoproteína de baja densidad (LDL), que promueve la degradación de los receptores de LDL y, por lo tanto,

aumenta la concentración de LDL circulante. En un estudio reciente Luan et al. informaron que la supresión de PCSK9 inhibió la hiperproliferación de los queratinocitos y redujo la inflamación similar a la psoriasis a través de la vía NFκB<sup>28</sup>.

Con respecto a su papel en la Dermatitis Atópica (DA), se informa que la resistina aumenta la expresión de la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) en las células endoteliales, que contribuye a la inflamación. Además, se encontró un incremento en la enfermedad de AN y Behçet, pero aún se necesitan más estudios para revelar sus mecanismos subyacentes.

La adiponectina, es una adipocina antiinflamatoria, compuesta por tres isoformas, una de bajo peso molecular, otro peso molecular medio y alto peso molecular, siendo esta última la más activa biológicamente. Los niveles circulantes de adiponectina disminuyen en el síndrome metabólico, obesidad y diabetes mellitus tipo 2. Además, debido a su asociación con la gravedad y la incidencia de este, se informa que la adiponectina funciona como un marcador predecible para síndrome metabólico. El mecanismo principal que subyace a la relación entre la adiponectina y el SM puede ser el potente efecto sensibilizador a la insulina de la adiponectina. La adiponectina también puede activar las vías de Proteína Quinasa Activada por Adenosin Monofosfato (AMPK) y receptor alfa activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR-α) mediante la unión a dos receptores, incluidos AdipoR1 y AdipoR2. Los datos crecientes muestran que la adiponectina disminuye en psoriasis, acné vulgar, acantosis nigricans, urticaria crónica y dermatitis atópica<sup>29</sup>. Se ha sugerido que la adiponectina suprime la síntesis de IL-17 a través de AdipoR1 y regula la inflamación de la piel; por lo tanto, podría ser un objetivo terapéutico para la psoriasis. El papel de la adiponectina en el acné vulgar puede estar relacionado no solo con sus efectos antiinflamatorios, sino también a través de su función para inhibir la actividad de mTORC1 activando la proteína quinasa activada por AMP. En otras palabras, la disminución de los niveles de adiponectina en el acné vulgar podría aumentar la actividad de la vía mTORC1 y aumentar la síntesis de citocinas proinflamatorias. Aunque se ha informado que la adiponectina se reduce en

pacientes con AN, urticaria crónica y DA, el papel patogénico exacto aún no se comprende completamente, lo que podría deberse al papel antiinflamatorio de la adiponectina<sup>30</sup>.

#### **b) Resistencia a la Insulina y Señalización de Insulina.**

La resistencia a la insulina se define como la capacidad de respuesta reducida de los tejidos objetivo a los niveles normales de insulina y es ampliamente aceptado como el mecanismo principal de la fisiopatología del SM. Aunque muchos tipos de células expresan receptores de insulina, el hígado, el músculo esquelético, el tejido adiposo blanco y el cerebro son los principales tejidos responsables de la homeostasis de la glucosa. En la resistencia a la insulina, las células son resistentes a esta y no pueden mantener el nivel de glucosa en sangre. Para lograr un nivel normal, las células  $\beta$  pancreáticas secretan insulina en forma excesiva, lo que conduce a hiperinsulinemia compensatoria generando una mayor resistencia, y las células  $\beta$  se ven afectadas y se vuelven insuficiente para mantener el rango normal de glucosa en sangre, lo que resulta en mayor hiperglucemia. Un alto nivel de glucosa en plasma también resulta de una acción inhibitoria de la insulina en la producción de glucosa hepática, una reducción de la síntesis de glucógeno en los hepatocitos y la incapacidad del músculo esquelético y los adipocitos para absorber glucosa. Los posibles mecanismos fisiopatológicos que provocan resistencia a la insulina en el SM incluyen señalización de insulina defectuosa, eliminación de glucosa alterada, lipotoxicidad y citocinas inflamatorias.

Los dos tipos principales de células diana en las enfermedades de la piel, son los queratinocitos y fibroblastos, ambos tienen receptores de insulina y receptores de factor de crecimiento insulínico (IGF). La insulina cruza la unión dermoepidérmica y los efectos promotores del crecimiento de la insulina en los queratinocitos y fibroblastos dependen de los siguientes mecanismos, primero, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria disminuyen la expresión de proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP). Los IGFBP se unen a los IGF y extienden su vida media, controlando así el transporte de los IGF a los tejidos objetivo y regulando el nivel de circulación de los IGF. Los altos niveles de IGF-1 libre conducen a la proliferación y diferenciación de fibroblastos y queratinocitos. Los IGFBP también ejercen

efectos antiproliferativos al bloquear la interacción de los receptores de IGF. En segundo lugar, cuando las concentraciones de insulina son bajas o normales, es más probable que esta se una a su receptor clásico y luego regule el metabolismo de la glucosa<sup>29</sup>. Estos mecanismos se han propuesto como la posible patogénesis de la acantosis nigricans. En resumen, la hiperinsulinemia en pacientes con acantosis nigricans no solo puede aumentar la unión de los receptores de insulina e IGF, sino que también puede reducir los IGFBP, lo que aumenta el IGF-1 biológicamente activo y da como resultado el desarrollo de hiperqueratosis y papilomatosis<sup>11</sup>.

La dieta occidental y la pubertad, en personas predispuestas al acné e hidradenitis supurativa, aumentan la señalización de la insulina y activan Mammalian target of Rapamycin (mTORC1). El aumento de la actividad de mTORC1 contribuye a la resistencia a la insulina, lo que significa que el acné vulgar y la hidradenitis supurativa no son solo enfermedades de la piel. mTORC1, promueve la síntesis de lípidos mediante la activación de factores de transcripción SREBP-1c (proteína de unión a elementos reguladores de esteroides 1) e induce la expresión del acetil CoA carboxilasa (ACC), que es la enzima limitante de la velocidad de síntesis de los ácidos grasos. En el acné vulgar, hay una sobreproducción de ácidos grasos libres tales como ácido sapiénico, ácido oleico y ácido palmítico, los que promueven la formación de biopelículas y el crecimiento del *Propionibacterium acnés*, el que estimula aún más la inflamación, impulsada por las células Th17, perturbando la queratinización folicular y la función de barrera<sup>32</sup>.

El papel de los mTORC1 en la hidradenitis supurativa se relaciona con la proliferación celular, especialmente en las glándulas sebáceas y queratinocitos.

Buerger C et.al. hallaron que mTOR se encuentran activos en la epidermis de los pacientes con psoriasis, particularmente en la capa basal, donde permanece activa produciendo la hiperplasia epidérmica, promoviendo la hiperproliferación e inhibiendo la diferenciación de los queratinocitos, a diferencia de la piel sana donde los mTORC-1 bloquea la diferenciación. También hallaron que el TNF  $\alpha$  puede activar mTOR y luego estimula la secreción de IL-6, CXCL8 y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)<sup>33</sup>.

En la práctica diaria las pruebas indirectas para evaluar la resistencia a la insulina, como el aumento de la glicemia en ayunas, la relación triglicéridos/lipoproteínas de alta densidad y la concentración de insulina en ayunas se emplean para crear índices, como el modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) y el índice de verificación cuantitativa de sensibilidad a la insulina (QUICKI); ninguna de estas pruebas es suficientemente fiable y por lo tanto no se recomiendan.

La observación de las manifestaciones cutáneas de la resistencia a la insulina, es fiable, y presenta ventajas como su observación durante el examen físico, no es invasiva, no lleva tiempo, no es molesta y no presentan costos, y coincide con los resultados de la prueba de clamp hiperinsulinémico-euglucémico, técnica muy compleja e invasiva, que permite conocer tanto la sensibilidad a la insulina como la respuesta de las células  $\beta$ <sup>34</sup>.

### **c) Inflamación crónica.**

Es evidente que el SM es un estado inflamatorio crónico con niveles aumentados de citocinas proinflamatorias, biomarcadores inflamatorios y adipocinas alteradas. El hígado, el intestino y el tejido adiposo son los tres sitios principales de los iniciadores de la inflamación en el SM, de los cuales, el tejido adiposo es vital. Debido al exceso nutricional en SM, la masa de tejido adiposo se expande y los adipocitos se vuelven hipertróficos, lo que puede conducir a una disminución de la sensibilidad a la insulina, hipoxia, autofagia alterada y apoptosis de los adipocitos. El mecanismo por el cual se produce la disregulación de los adipocitos no está del todo esclarecido, pero se postuló el papel del estrés oxidativo, inducido por la obesidad, con la consecuente producción de especies reactivas de oxígeno y aumento de expresión de NADPH oxidasa, con la disminución de expresión de enzimas antioxidantes. Citocinas antioxidantes como la adiponectina se regulan negativamente en el SM, activando una cascada oxidativa que concluyen en apoptosis y daño celular<sup>18</sup>. La disfunción del tejido adiposo y la condición alterada de los adipocitos también pueden conducir a la sobreproducción de citocinas proinflamatorias, como la interleucina 6 (IL-6), TNF- $\alpha$  y la proteína C reactiva (PCR), lo que resulta en infiltración de macrófagos, así como también la liberación de ácidos grasos libres

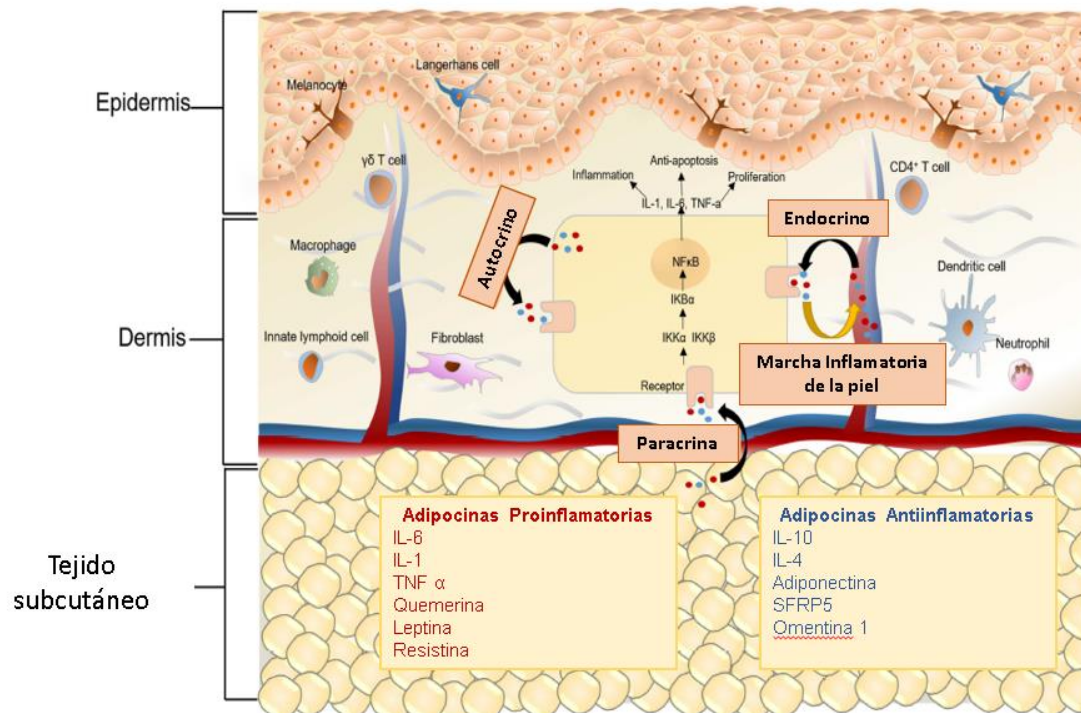
(AGL). Los ácidos grasos libres y las citocinas inflamatorias actúan en los tejidos metabólicos, modificando la respuesta inflamatoria, contribuyendo al síndrome metabólico<sup>9</sup>.

**d) Citocinas proinflamatorias y mecanismos moleculares relacionados.**

La "marcha inflamatoria de la piel", identificada por primera vez en pacientes con psoriasis con afección inflamatoria sistémica, podría ser uno de los principales mecanismos subyacentes a la conexión entre el síndrome metabólico y algunas enfermedades de la piel.

En cuanto a la psoriasis, las células dendríticas mieloides activadas producen IL-12 e IL-23 para promover el desarrollo de células Th1, Th17 y Th22 en pacientes con psoriasis, lo que conduce a la sobreproducción de citocinas proinflamatorias en lesiones psoriásicas, incluido el interferón- $\gamma$  (IFN -  $\gamma$ ), IL-1, IL-17, IL-6, IL-12, IL-22, IL-23 y TNF- $\alpha$ ; estos mediadores inflamatorios cutáneos pueden migrar a la circulación sistémica, que se identifica como "marcha inflamatoria de la piel". La liberación de estas citocinas proinflamatorias puede provocar inflamación sistémica crónica, que induce resistencia a la insulina, obesidad, hipertensión y SM<sup>35</sup>.

La dermatitis atópica es una enfermedad mediada por células T, y las lesiones también se caracterizan por una mayor expresión de las citocinas producidas por las células Th2, Th17 y Th22. La "marcha inflamatoria de la piel" es también la razón de la inflamación sistémica en pacientes con DA. Dado que ésta, se informa en la psoriasis y la DA, es razonable suponer que este mecanismo podría ser la razón común de inflamación de la piel en enfermedades relacionadas con la inflamación sistémica, como SM, obesidad y enfermedades cardiovasculares<sup>36</sup>.



**Figura 2:** Mecanismos subyacentes del estado inflamatorio crónico en el síndrome metabólico y manifestaciones cutáneas. Por un lado, la secreción alterada de adipocinas, y por el otro lado, la marcha inflamatoria de la piel.

Hu Y, Zhu Y, Lian N, Chen M, Bartke A, Yuan R. Metabolic Syndrome and Skin Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:788. doi:10.3389/fendo.2019.00788

## **7. PSORIASIS.**

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria, crónica y sistémica, de base genética, mediada inmunológicamente<sup>37</sup>.

Se manifiesta clínicamente con lesiones eritemato-escamosas producidas por la hiperproliferación de queratinocitos; esta es el resultado de una interacción compleja entre el sistema inmune y la piel a través de una amplia gama de mediadores inflamatorios incluyendo citoquinas, quimiocinas y otros<sup>38</sup>.

### **a) Epidemiología.**

La prevalencia de la psoriasis en la población caucásica es del 2-3%; En la Argentina no hay estadísticas sobre la incidencia ni la prevalencia de esta enfermedad<sup>37</sup>.

Puede afectar a todos los grupos etarios y a ambos sexos por igual.

Es una enfermedad poligénica, inmunológica y multifactorial.

De acuerdo con la edad de inicio, puede clasificarse en:

- *Psoriasis de tipo I*: comienzo antes de los 40 años, prevalencia de afección familiar y fuerte asociación con el antígeno de histocompatibilidad HLA-Cw 0602. Presenta mayor predisposición a la artritis psoriásica.
- *Psoriasis de tipo II*: comienzo posterior a los 40 años, casos aislados, menor prevalencia familiar y menor correlación con los antígenos de histocompatibilidad.

### **b) Patogénesis.**

Aunque la patogénesis exacta no ha sido completamente develada y se encuentra en constante revisión, los factores desencadenantes inducen señales que activan las células dendríticas (CD) y queratinocitos (QTC) residentes en la piel, que conducen a la infiltración de varios tipos de células inflamatorias, resultando en una diferenciación exagerada y proliferación de queratinocitos. Tras la activación, las CD secretan citoquinas, incluidas la interleucina 6 (IL-6), IL-12, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), y especialmente la citocina clave, IL-

23 conduciendo a la diferenciación de las células T en T Helper 17 (Th17). Aparte de IL-23, el factor de crecimiento transformante (TGF)- $\beta$ 1, IL-6 e IL-1 son importantes en la diferenciación de las células Th17. Estas últimas tienen un papel fundamental en la patogenia de la psoriasis, secretan mediadores proinflamatorios que incluyen IL-17, IL-21, IL-22 y también TNF- $\alpha$  que están implicados en la perpetuación de la inflamación psoriásica<sup>38</sup>.

La IL-17, también puede ser secretada por muchas otras células, promueve la activación de neutrófilos, angiogénesis y respuestas secretoras de queratinocitos. Además, IL-22 es importante en la inhibición de la diferenciación de QTC, la hiperproliferación de QTC y angiogénesis. TNF- $\alpha$  es una de las citocinas claves en la patogénesis de la psoriasis que induce respuestas de células Th17 sobre el QTC. Por otro lado, los QTC participan activamente en el proceso inflamatorio, secretan varios mediadores, incluidos IL-8, IL-23, IL-1 y IL-6 que estimula muchos tipos de células inflamatorias como neutrófilos, CD y células Th17.

La inflamación psoriásica también se caracteriza por un aumento en IFN- $\gamma$  y disfunción de linfocitos T reguladoras.

Ciertos haplotipos HLA y los polimorfismos genéticos se han asociado con tal deterioro en la respuesta inmune y la susceptibilidad a la psoriasis que señala el fondo genético de la enfermedad.

Estudios recientes han destacado el papel de IL-18 en la psoriasis como una citocina proinflamatoria que puede ser secretada por QTC lesionales<sup>39</sup>.

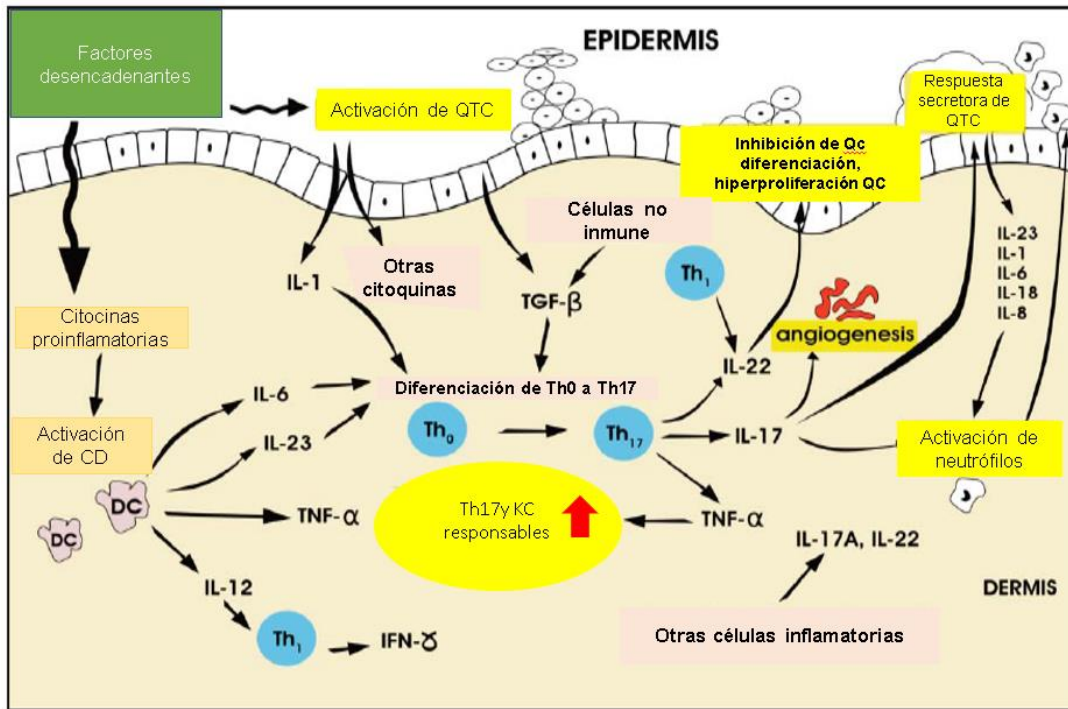


Figura 3: Patogénesis de la psoriasis, esquema de interacción de citocinas y células. Altunel C, Kartal S. An Update on the Relationship between Psoriasis and Metabolic Syndrome with Most recent search. J Turk Acad Dermatol 2017; 11(4);17114r1.

c) **Diagnóstico.**

El diagnóstico de la enfermedad es clínico, a través del raspado metódico de Brocq, que consiste en el curetaje de una placa de psoriasis. Con esta técnica se ponen de manifiesto tres signos:

- Signo de la vela de estearina: desprendimiento de escamas secas blanquecinas.
- Signo de la membrana desplegable: película consistente, blanco-pardusca y húmeda.
- Signo del rocío sangrante (signo de Auspitz): puntillado hemorrágico. Se considera patognomónico para el diagnóstico<sup>37</sup>.

La biopsia puede utilizarse ante la duda diagnóstica.

d) **Clínica.**

La psoriasis se caracteriza por la aparición de placas eritemato-escamosas, bien definidas y con una distribución habitualmente bilateral y simétrica, que afecta la piel, las semimucosas, el cuero cabelludo y la uñas. Puede generar síntomas subjetivos como prurito, ardor y dolor<sup>37</sup>.

Patrones clínicos de presentación:

Pueden combinarse en un mismo paciente distintas formas de presentación:

- Psoriasis en placas o vulgar: es la forma más frecuente. Afecta al 80-90% de los pacientes. Caracterizada por placas únicas o múltiples de diámetro variable que se localizan en zonas de extensión.

- Psoriasis en gotas: es más frecuente en los niños y adolescentes. Se presenta como pequeñas pápulas eritemato-escamosas que predominan en el tronco y las extremidades.

- Psoriasis eritrodérmica: afecta al 1-2% de la población con psoriasis. Caracterizada por eritema y descamación generalizada de la piel (compromiso de la superficie corporal > 90%) en presencia de alteración hidroelectrolítica y termorreguladora.

- Psoriasis pustulosa: forma poco común de psoriasis caracterizada por la aparición de pústulas estériles no foliculares, de evolución aguda, subaguda o crónica. Con presentación generalizada o localizada, preferentemente en las palmas y las plantas.

- Psoriasis palmoplantar: forma clínica de compromiso único de las palmas y/o las plantas.

- Psoriasis invertida (flexural): predomina el eritema sobre la escama. Localizada en los pliegues, preferentemente axilar o inguinal.

- Artropatía psoriásica: forma clínica que afecta las articulaciones tanto periféricas como axiales.

- Otras: psoriasis del pañal, psoriasis ungueal pura, sebopsoriasis y psoriasis del cuero cabelludo.

### **e) Asociación entre Psoriasis y Síndrome metabólico.**

En particular, la prevalencia de SM en pacientes con psoriasis varía de 20 a 50%, con un riesgo de tener síndrome metabólico que es al menos el doble en los pacientes psoriásicos, en comparación con individuos de control<sup>40</sup>.

Un primer estudio publicado en 1978 por McDonald et al., demostró una asociación entre la psoriasis y aumento de la incidencia de la enfermedad vascular; desde entonces numerosos estudios observacionales, se han publicado apoyando esta estrecha relación, identificándose aún más en esta última década la relación entre síndrome metabólico y psoriasis tanto en adultos como en niños<sup>41</sup>.

Esta relación es obviamente muy compleja y probablemente bidireccional. Como hay una superposición notable entre la patogenia de la psoriasis y SM, es difícil explicar el origen exacto de esta interacción. También es posible que una vez comienza la interacción continúa en ambas direcciones.

Específicamente, la psoriasis y el síndrome metabólico muestran perfiles inflamatorios similares con las células T Th1 y Th17, así como la sobreexpresión de citocinas como IL-6 y TNF-alfa<sup>38</sup>.

Algunos autores indican la resistencia a la insulina como el eslabón principal en esta conexión. La señalización de insulina y el metabolismo de los lípidos se informan como los primeros componentes metabólicos en ser perturbados en el entorno de la psoriasis<sup>42</sup>. Otros estudios encontraron la obesidad central como el componente más común de SM, junto con la dislipidemia en pacientes con psoriasis.

### **f) Problemas fisiopatogénicos comunes a Psoriasis y Síndrome metabólico.**

Muchos factores etiológicos y trastornos patológicos, son comunes en psoriasis y SM, como la inflamación crónica de bajo grado, vías de señalización que operan sobreexpresión de ciertos genes, estrés oxidativo, dislipemia, hiperuricemia, aumento de homocisteína, resistencia insulina, disfunción endotelial y estado protrombótico.

La inflamación crónica de bajo grado ha sido sugerida como fondo patogénico principal tanto para Psoriasis como para síndrome metabólico, casi

todos los cambios patológicos hallados en el sistema inmune que presentan enfermedades cardiovasculares y SM se pueden observar en pacientes con psoriasis, especialmente, TNF $\alpha$  ha sido considerado como el principal actor común en la cascada patológica de estas enfermedades<sup>42</sup>.

También la acción patológica de las moléculas de adhesión, incluyendo las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y adhesión celular vascular molecular (VCAM -1), es un factor común en psoriasis y placas ateroscleróticas. Angiogénesis y disfunción endotelial a través del factor de crecimiento vascular endotelial VEGF son característicos para ambos. Los disturbios en las vías de señalización que operan en enfermedades cardiovasculares también pueden contribuir en la patogenia de la psoriasis, finalmente el deterioro en la señalización de insulina y lípidos, también se encuentra presente en los pacientes con psoriasis<sup>41</sup>.

#### **g) De la Psoriasis al Síndrome metabólico.**

En cuanto a la teoría de que la inflamación psoriásica promueve el desarrollo de SM, sugiere que las alteraciones locales en la piel lesional, se generalizan, y como prueba de ello, proteínas que se localizan en la piel, también se ha encontrado en el suero de los pacientes con psoriasis, correlativamente, las alteraciones metabólicas pueden comenzar en la piel y extenderse, para inducir alteraciones sistémicas, aumentando el riesgo cardiovascular en estos pacientes<sup>41-43</sup>.

Hay evidencia de que muchas de las citoquinas y mediadores involucrados en la patogénesis de la psoriasis tienen impactos metabólicos negativos.

La IL-6 se ha sugerido que puede participar en la secreción disfuncional de adipocitocinas, la resistencia a la insulina y complicaciones cardio metabólicas. La IL-8, segregada por QTC en la piel lesional, se halla involucrada en el desarrollo de resistencia a la insulina y SM junto a una sobreexpresión de IGF-1 en lesiones psoriásicas y aumento de IL-1 $\beta$ <sup>3-4</sup>. Las células clave de la inflamación psoriásica, las células Th17 y Th22 también se indican en el desarrollo de resistencia a la insulina y obesidad<sup>41</sup>. IL-18 que puede ser

secretada de QTC y adipocitos aumentan en pacientes con psoriasis y participan en varias complicaciones metabólicas como obesidad, dislipidemia y resistencia a la insulina<sup>41</sup>.

La obesidad es un desencadenante muy conocido en la resistencia a la insulina; sin embargo, se presentan pacientes con psoriasis no obesos con RI, lo que devela el hecho de que la inflamación psoriásica está involucrada directamente en las complicaciones metabólicas. El papel de la citocina psoriásica a través de TNF- $\alpha$ , IL-6, adipocinas y otros mediadores en la alteración de la señalización de la insulina es apoyada por la correlación significativa con puntuaciones PASI<sup>43</sup>.

Dentro de los actores importantes en los procesos metabólicos e inmunes, los receptores del proliferador activado de peroxisoma (PPARs) juegan un rol importante en el control transcripcional general de numerosos procesos celulares, incluyendo al metabolismo lípido, la homeostasis de la glucosa, la progresión cíclica celular, la diferenciación celular, la inflamación y el remodelado de la matriz extracelular, exhiben una señalización anormal, hallando en los pacientes con psoriasis una disminución de la señalización, y conllevando al desarrollo de SM.

La psoriasis se caracteriza por acción disfuncional de las células T reguladoras, que también es característica para SM; en condiciones normales las células T reguladoras, previenen el desarrollo de resistencia a la insulina y SM, mediante acciones antiinflamatorias en el tejido adiposo a través de la señalización de PPAR- $\gamma$ . Se sugiere que el fracaso del inhibidor de las células T reguladoras pueden participar en el desarrollo SM en pacientes con psoriasis<sup>41</sup>.

Aparte de las células del sistema inmune, las células adiposas también pueden participar en el deterioro metabólico observado en los pacientes con psoriasis.

La desregulación de las células del sistema inmune en la piel lesional, pueden interrumpir la función de las células del sistema inmune en el tejido adiposo en sitios distantes. Macrófagos, neutrófilos y otras células inmunes del tejido adiposo subcutáneo, pueden secretar mediadores, que generan acciones disfuncionales en el tejido adiposo visceral, sobrellevando a una tendencia a la

obesidad, resistencia a la insulina y enfermedades metabólicas en los pacientes con psoriasis. De hecho, ha sido reportada la comunicación entre el tejido adiposo y el subcutáneo a través de la red inflamatoria psoriásica<sup>41</sup>.

Las adipocinas son sustancias secretadas por varias células incluidas, adipocitos y queratinocitos, tienen tanto acciones inmunológicas como metabólicas, mientras que otras tienen propiedades de protección como la adiponectina, distintas presentan impactos metabólicos negativos, que incluyen resistencia a la insulina, como leptina y resistina. La alteración de la señalización de las adipocinas en pacientes con psoriasis juega un rol muy importante en el desarrollo y aumento de los riesgos metabólicos en estos pacientes<sup>40</sup>.

#### Disfunción endotelial e Hipertensión.

Correlacionado con la gravedad de la inflamación psoriásica, el incremento de sustancias vasoactivas incluyendo el VEGF y las moléculas de adhesión, promueven la disfunción endotelial y con ello las complicaciones vasculares.

En los pacientes con psoriasis ha sido develado en el desarrollo de la hipertensión arterial, la alteración del sistema renina-angiotensina, con aumento de la actividad de la renina, y elevación de la endotelina-1, favorecido por acción de IL-17, que puede provocar una disfunción endotelial.

El angiotensinógeno secretado por el tejido adiposo, también puede desempeñar un papel inexacto en la señalización de las adipocinas, complicando aún más los problemas metabólicos en los pacientes con psoriasis<sup>43</sup>.

#### Actividad protrombótica.

La actividad plaquetaria junto a la elevación de factores protrombóticos que incluyen el PAI-1, a través de la inflamación psoriásica son componentes bien reconocidos del SM, y promueven el desarrollo de aterosclerosis<sup>44</sup>.

#### Otras moléculas con roles metabólicos.

La elevación de PCR a la par del aumento del ácido úrico en pacientes con psoriasis, revela la severidad del estado inflamatorio sistémico. La elevación conjunta en pacientes con psoriasis se asocia aumento de la morbilidad cardiovascular<sup>45</sup>.

En cuanto a la molécula antiinflamatoria grelina, Özdemir y col.<sup>46</sup> informaron una correlación negativa entre el nivel de esta y la gravedad de la psoriasis. Otros estudios también reportaron una correlación negativa entre el

nivel de grelina y la puntuación PASI. Algunos estudios indicaron que la grelina tiene potentes efectos inhibitorios sobre los niveles de expresión de ARNm y proteínas de las citocinas proinflamatorias, como IL-6 y TNF- $\alpha$ , que son importantes en la patogénesis de la psoriasis.

La psoriasina es una molécula sistémica proinflamatoria, que es secretada en exceso por QTC lesionales e involucrada en la perpetuación de la inflamación psoriásica. Esta molécula juega un papel en la angiogénesis, disfunción endotelial e inducción de estrés oxidativo y otras complicaciones promoviendo la formación de productos finales de glicación (AGE)<sup>43</sup>.

Mecanismos no inmunológicos que vinculan a Psoriasis y Síndrome Metabólico.

Aparte de los mecanismos inmunológicos, la psoriasis puede predisponer al paciente para desarrollar enfermedades metabólicas a través de las alteraciones en los hábitos sociales, incluida la reducción de la actividad física, hábito tabáquico, consumo de alcohol y la ingesta excesiva de alimentos<sup>47</sup>.

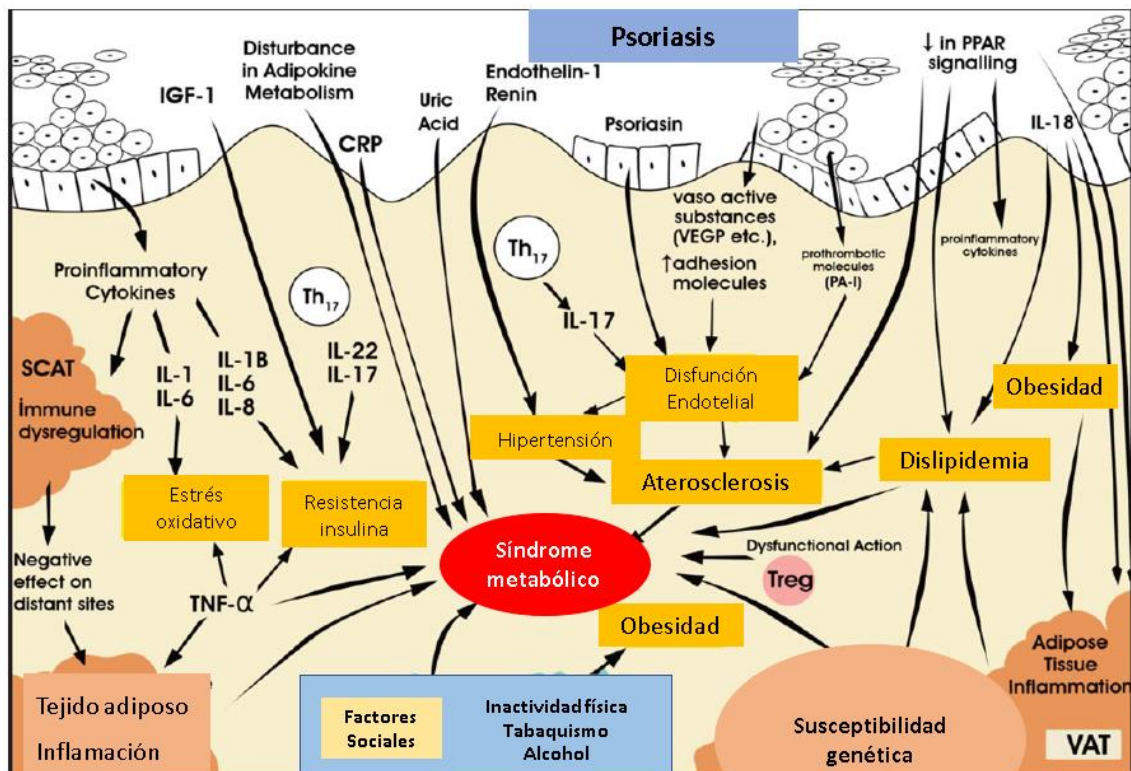


Figura 4: Representación de los factores que vinculan Psoriasis y Síndrome metabólico. Altunel C, Kartal S. An Update on the Relationship between Psoriasis and Metabolic Syndrome with Most recent search. J Turk Acad Dermatol 2017; 11(4);17114r1.

## **h) Del Síndrome metabólico a la Psoriasis.**

Se ha sugerido que cada componente de SM puede tener un papel etiológico en el desarrollo de psoriasis, mediadores inflamatorios secretados por los tejidos afectados por obesidad, diabetes o aterosclerosis puede desarrollar psoriasis en un paciente genéticamente susceptible, o empeorar una enfermedad existente.

El mecanismo acusado que conecta SM con psoriasis, es la inflamación crónica de bajo grado. En los pacientes obesos, los mediadores inflamatorios producidos por los tejidos adiposos y no adiposos, resultan en el deterioro del metabolismo a través de la activación de los macrófagos<sup>48</sup>. El eventual entorno inflamatorio caracterizado por un aumento de citoquinas que incluyen el TNF  $\alpha$ , IL-6 y la alteración del equilibrio de las adipocinas constituye el problema fundamental para complicaciones posteriores, incluyendo resistencia a la insulina y otras enfermedades<sup>41,43</sup>. De hecho, los pacientes con obesidad puede ser un factor de riesgo independiente para sufrir psoriasis, o preceder su aparición.

Los efectos no deseados del desequilibrio de las adipocinas en los pacientes con SM, también participan en la inflamación psoriásica. Sustancias vasoactivas como VEGF y adipocinas como leptina y visfatina están asociados con angiogénesis y proliferación de los QTC, que es característico de la psoriasis, ciertas de estas adipocinas aumentan la respuesta de Th17, que es el jugador predominante de la psoriasis. Además, la producción de IL-23 por el tejido adiposo de los pacientes obesos, puede agravar psoriasis preexistente o el desarrollo en individuos susceptibles.

Por otro lado, la obesidad es asociada con la producción de IL-17 a través de IL-6, que es la molécula clave de la inflamación psoriásica. La IL-18 puede secretarse tanto en los QTC como de los adipocitos que aumentan en los pacientes SM. Además, también participa en la respuesta de las células Th 1, que tiene un papel notable en la patogenia de la psoriasis.

Se cree además que la IL-1 $\beta$  inhibe la diferenciación de los queratinocitos a través de la resistencia a la insulina, y esto fue demostrado en pacientes con tratamiento con glitazonas mejoraron las lesiones psoriásicas.

La alteración en la señalización de factores de transcripción dependientes de ligando (PPAR), ha sido implicada como uno de los desencadenantes de los eventos patológicos que incluyen la resistencia a la insulina, dislipidemia, inflamación del tejido adiposo.

Desde 1978 Mc Donald et al, vienen investigando las asociaciones de SM y PS, hasta la fecha, las vías subyacentes exactas que vinculan esta asociación son complejas, sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos que unen estas dos enfermedades tienen importancia clínica, porque pueden ofrecer la promesa de nuevos tratamientos farmacológicos<sup>49</sup>.

Muchos estudios de casos y controles, intentan documentar esta asociación, ejemplo de ello es Praveenkumar et al. propuso a través de un estudio hospitalario de casos y controles, 30 pacientes con diagnóstico de psoriasis en placa y 30 pacientes control acorde a edad y sexo, intento objetivar la asociación del síndrome metabólico y sus componentes con la psoriasis. Como resultado halló que el síndrome metabólico fue más común en pacientes psoriásicos que en los controles, pero la diferencia fue estadísticamente insignificante (60% frente a 40%, valor  $p = 0,12$ ). El grupo de psoriasis tuvo una mayor prevalencia de elevados niveles de glucosa en sangre y mayor perímetro abdominal en comparación con los controles. Los pacientes con psoriasis tenían una mayor prevalencia de niveles altos de triglicéridos que los controles (40% frente a 30%, valor  $p = 0,41$ ). La prevalencia de bajos niveles de HDL fue significativamente mayor en los casos en comparación con los controles (86.7% vs. 60%, valor  $p = 0.02$ )<sup>50</sup>.

Otro estudio tailandés, demostró que los pacientes con psoriasis tenían una mayor prevalencia de SM que la población general (49,25% vs. 30,65% respectivamente) y los componentes metabólicos hallados fueron la hiperglicemia, hipertensión arterial y obesidad junto aumento del perímetro abdominal<sup>51</sup>.

#### **i) Tratamiento.**

Dada la alta prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con psoriasis, los médicos dermatólogos debemos desempeñar un papel

fundamental en el reconocimiento temprano y evaluación de esta condición patológica.

En primer lugar, todos los pacientes con psoriasis, deben ser evaluados, al inicio de la consulta, donde se controlará:

- Tensión arterial
- Índice de masa corporal (IMC)
- Perímetro abdominal
- Tabaquismo
- Promedio de consumo de bebidas alcohólicas
- Variables bioquímicas: perfil lipídico, ácido úrico, enzimas hepáticas, glucosa en sangre, insulinemia, vitamina D.

Los tratamientos sistémicos y específicos deben utilizarse con precaución en pacientes con PS y SM, ya que podrían tener un impacto negativo en los trastornos coexistentes, especialmente en el caso de uso crónico.

Es importante tener en cuenta que mucho de los factores de riesgo cardiometabólicos, asociado a SM, son adquiridos y potencialmente modificables.

El pilar fundamental, es el cambio en el estilo de vida:

- Dieta Hipocalórica: hasta la fecha, la evidencia científica sugiere que la pérdida de peso, puede ser útil para disminuir la gravedad de los pacientes con psoriasis. En particular una reducción entre el 5-10% puede aumentar la capacidad de respuesta a tratamientos sistémicos, incluida la ciclosporina o tratamiento biológicos<sup>48</sup>.

La intervención en el descenso de peso, podría asociarse a actividad física regular, que generalmente en los pacientes con psoriasis es pobre, por razones fisiológicas y psicológicas.

En pacientes obesos severo, se ha evidenciado la mejoría espontánea de las lesiones posterior a la cirugía bariátrica. Este procedimiento quirúrgico no debe ser desalentada en los pacientes obesos, sin embargo, fuera de los ensayos clínicos, los pacientes suelen ser reacios a un cambio en la dieta, o mantención

del peso a largo plazo. Cambiar el comportamiento de la dieta es una tarea compleja, que puede no ser estable en el tiempo<sup>48</sup>.

En el último consenso de Sociedad Argentina de Dermatología<sup>37</sup>, sugieren la administración diaria de *Lactobacillus paracasei* (probiótico) muestra recuperación de la barrera cutánea y favorece la eficacia de los agentes hidratantes: urea y lactato de sodio. También se ha observado disminución de las citoquinas proinflamatorias (TNF-a, IL-6, IL-23, IL-17A-F, IL-22). La dieta se indica por su capacidad de modular y mejorar la psoriasis, modificando la microbiota positivamente. Los pacientes con psoriasis con IgA-AGA positivo (antigliadina) que seguían la dieta sin gluten mostraron reducción del PASI, y contrariamente, 60% empeoraron al introducir su dieta habitual. Las reacciones cruzadas con ciertos alimentos también están siendo consideradas<sup>37</sup>.

- Cese en el hábito tabáquico: La nicotina actúa sobre varios subtipos de receptores de acetilcolina-nicotínicos. Si bien se encuentran fundamentalmente en el sistema nervioso y la glándula suprarrenal, se han identificado en otros tejidos, tales como queratinocitos de la piel y células inflamatorias. La acción de la nicotina en la piel podría facilitar la adhesión y migración de los queratinocitos y producir un efecto inmunomodulador. La terapia de reemplazo de nicotina representa el pilar de las estrategias para dejar de fumar. Las intervenciones intensivas de terapia conductual individual se consideran una alternativa cuando fracasa la terapia de reemplazo de nicotina o en situaciones donde las personas son reacias a usarlo<sup>52</sup>.

- Ejercicio físico regular: Un estudio aleatorizado mostró que una intervención que combinaba restricción de dieta y promoción del ejercicio físico (con el objetivo de reducir el peso en pacientes con sobrepeso u obesidad con psoriasis activa) afectaba la gravedad de la psoriasis más allá del efecto del tratamiento sistémico administrado durante un período de 20 semanas. Incluso con solo una ligera reducción media del peso, el grupo de intervención activa exhibió una reducción de la severidad significativamente.

- Reducción de la ingesta diaria de alcohol

Cuando la intervención en el estilo de vida no es la adecuada, existen tratamientos farmacológicos adecuados.

Tratamiento antidiabético con agonistas del receptor del péptido parecido al glucagón 1 (GLP-1) ha atenuado la psoriasis. En casos clínicos se reporta mejoría tras pocos días de tratamiento, lo que sugiere que se debe no sólo a la pérdida de peso producida por los análogos del GLP-1, sino a la acción inmunomoduladora en la placa de psoriasis. Los análogos del GLP-1 disminuyen el número de células NK T (natural killer T) en las lesiones psoriásicas, lo que es una posible explicación de la rápida mejoría. También se han encontrado receptores de GLP-1 en numerosas células del sistema inmunitario (timocitos, esplenocitos y células T reguladoras)<sup>53</sup>. Presentan amplio abanico de acciones extrapancreáticas, ejercen un efecto antiinflamatorio a distintos niveles<sup>47</sup>. En pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 tratados durante 12 semanas, se comprueba una reducción de radicales libres, TNF  $\alpha$ , interleucina-6, amiloide A, proteína quimioatrayente de monocitos y metaloproteinasa. Inhiben el estrés oxidativo inducido por el TNF $\alpha$  en células endoteliales y ejercen un efecto antiapoptótico a dicho nivel. También se han demostrado efectos reductores de las moléculas de adhesión y de otros factores de riesgo cardiovascular, como el inhibidor del activador del plasminógeno-1 y el péptido natriurético tipo B y participan en la inhibición del receptor de productos de glicosilación avanzada. Este efecto puede tener mucha importancia en la reducción de la inflamación de bajo grado y secundariamente en fenómenos como la arteriosclerosis y la esteatosis hepática y la psoriasis<sup>54</sup>.

Estatinas: existe poca evidencia sobre el uso de estatinas específicamente en la población con psoriasis. Algunos estudios han sugerido que los efectos pleiotrópicos de las estatinas podrían mejorar la enfermedad o incluso disminuir la incidencia de psoriasis. Sin embargo, se trata de estudios de pequeñas dimensiones y con poco tiempo de seguimiento. Un análisis post-hoc de los estudios CARDS, mostró que el impacto beneficioso de las estatinas en cuanto a la reducción de los eventos cardiovasculares fue en la población con psoriasis similar al de la población sin la enfermedad<sup>55</sup>.

Antihipertensivos: algunos fármacos antihipertensivos, especialmente los betabloqueantes, se han relacionado con las exacerbaciones de la psoriasis. Sin embargo, la mayoría de los datos provienen de estudios caso-control o serie de casos, lo que limita la posibilidad de adjudicar causalidad. Los betabloqueantes

pueden bloquear los receptores beta-adrenérgicos en la piel. Esto conduce a una disminución en los niveles celulares de adenosín monofosfato cíclico, un mensajero intracelular involucrado en la diferenciación y la inhibición de la proliferación celular. Además, se ha informado que los betabloqueantes aumentan la fosforilación en las células T y favorecen la liberación enzimática excesiva a partir de linfocitos, neutrófilos y macrófagos, favoreciendo la hiperproliferación celular y el cambio psoriasiforme. Finalmente, en los pacientes hipertensos, la psoriasis se asoció con una mayor probabilidad de tener mal controlada la presión arterial, fundamentalmente en aquellos con psoriasis más severa<sup>56</sup>.

#### Intervenciones farmacológicas específicas en la psoriasis.

La elección de tratamiento tópico o sistémico depende de la gravedad, extensión, riesgo-beneficio, preferencias del paciente y de la respuesta a la terapéutica empleada. Al tratarse de una patología de carácter recurrente, es frecuente que se requieran múltiples períodos de tratamientos para mantener el control de la enfermedad.

El tratamiento tópico está indicado como monoterapia en la psoriasis vulgar o leve, y asociada con fototerapia, agentes sistémicos tradicionales o agentes biológicos en la psoriasis de moderada a grave. Los agentes tópicos abordan directamente las lesiones de la piel y son generalmente eficaces, seguros, bien tolerados y no tienen impacto sobre el riesgo cardiovascular. La fototerapia con luz ultravioleta es una opción terapéutica en los pacientes con psoriasis de moderada a grave. Interfiere en la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos reduciendo la proliferación de queratinocitos epidérmicos. Es eficaz en la mayoría de los pacientes y carece de efectos tóxicos sistémicos y propiedades inmunosupresoras.

El tratamiento sistémico se administra en forma oral o inyectable. En general se recomienda tratamiento de la psoriasis moderada-grave con agentes sistémicos, con fármacos clásicos o biológicos.

### Fármacos clásicos:

– Metotrexato: un metaanálisis de estudios observacionales que analizó en su mayoría trabajos con artritis pero que incluyó 6 estudios realizados en pacientes con psoriasis demostró un efecto cardioprotector del metotrexato, reduciendo los eventos cardiovasculares y el IAM<sup>62</sup>; considerar el riesgo de hepatotoxicidad inducida por el metotrexato, incrementada en aquellos pacientes con enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) que se asocia frecuentemente a SM<sup>48</sup>.

– Ciclosporina: aumento significativo (dependiente de la dosis) de la presión arterial. Asimismo, algunos informes refieren un aumento del nivel de triglicéridos y del colesterol total con el uso de dicho fármaco en pacientes con psoriasis<sup>52</sup>. También puede inducir una toxicidad renal, estrechamente relacionada con la dosis diaria y duración del tratamiento. Enfermedad renal crónica es una contraindicación absoluta para el uso de ciclosporina; podría interactuar con el uso de estatinas, lo que podría incrementar el riesgo de rabdomiólisis<sup>48</sup>.

– Acitretín: los retinoides pueden aumentar el valor de los triglicéridos y el colesterol, y disminuir los valores de C-HDL.

### Biológicos:

Los tratamientos biológicos presentan un perfil de seguridad diferente en comparación con los tratamientos específicos, por lo que son generalmente mejor tolerados.

– Anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab). Un metaanálisis de estudios observacionales que analizó en su mayoría trabajos con AR pero que incluyó 6 estudios realizados en pacientes con psoriasis demostró un efecto cardioprotector del anti-TNF, reduciendo los eventos cardiovasculares y el infarto agudo de miocardio (IAM)<sup>57</sup>. Específicamente, en pacientes con psoriasis, Wu y col. evaluaron el riesgo de IAM asociado al uso de anti-TNF, la incidencia fue significativamente menor en el grupo tratado con anti-TNF en comparación con los que recibieron tratamientos tópicos (3,05 vs. 6,73 eventos cada 1000-pacientes/año), sin encontrar diferencias con el grupo tratado mediante otros

tratamientos sistémicos<sup>58</sup>. Asimismo, otro reciente metaanálisis que incluyó solo estudios que incluyeron pacientes con psoriasis o con artritis psoriásica demostró que el uso de anti-TNF se asoció con un menor riesgo de IAM y de eventos cardiovasculares con respecto al tratamiento tópico o la fototerapia<sup>59</sup>.

La terapia con infliximab se asoció con un aumento de las hospitalizaciones y una mayor mortalidad en pacientes con ICC, aunque el etanercept no mostró tener dichos efectos.

Los efectos de los anti- TNF en el perfil lipídico no están del todo claro, se ha informado dislipidemia ocasionalmente.

- Secukinumab e ixekizumab: inhibidores de la interleuquina 17. No parecería que estos fármacos se asocien a aumento de riesgo de eventos cardiovasculares, aunque los datos son aún limitados<sup>60</sup>. No se evidenció aumento de peso en los pacientes tratados anti-IL17.

- Ustekinumab: anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la subunidad p40 de la interleuquina 12/23, algunos pequeños ensayos aleatorizados mostraron un mayor número de eventos cardiovasculares con uno de los inhibidores de la interleuquina 12/23. Esto generó en las autoridades regulatorias la necesidad de contar con datos sobre la seguridad cardiovascular relacionada con los fármacos utilizados en esta patología.

En ese sentido, otra revisión sistemática no encontró una asociación entre las terapias biológicas indicadas a los pacientes con psoriasis o artritis psoriásica (etanercept, adalimumab, infliximab, secukinumab, ixekizumab y ustekinumab) y un mayor número de eventos cardiovasculares<sup>61</sup>.

## **8. ACANTOSIS NIGRICANS.**

La acantosis nigricans (AN), un trastorno de la piel con alta prevalencia, representa una afección dermatológica con implicaciones estéticas, pero acompañada de síntomas leves.

Para cualquier médico, de hecho, es la punta del iceberg, lo que lo lleva a investigar qué hay debajo de la superficie, ya que la AN apunta a un problema o enfermedad sistémica: trastorno metabólico (con mayor frecuencia), síndrome endocrino, efectos secundarios de los medicamentos, malignidad y factores genéticos. A veces, es el primer signo observado de una neoplasia maligna o de diabetes mellitus, especialmente en pacientes con trastorno metabólico crónico.

### **a) Definición.**

AN se caracteriza por placas hiperpigmentadas de aspecto aterciopelado, se presentan como áreas de color marrón claro a negro, según el fototipo del paciente y el grado de afectación, presenta una textura áspera y aterciopelada. A medida que la lesión progresa, puede convertirse en placas papilomatosas o verrugosas. Es típicamente asintomática, aunque a veces puede presentar prurito. La aparición de AN es insidiosa<sup>62</sup>.

Se localiza más frecuentemente en región de cuello, axilas, pero otras áreas que pueden estar involucradas son la conjuntiva, labios, párpados, superficie flexora y extensora de codos y rodillas, nudillos, genitales externos, areolas, cara interna de muslos y ano. En algunos casos, especialmente cuando se asocia con tumores malignos, AN puede afectar a la mucosa de la cavidad oral, el esófago, la nariz o laringe, presentado zonas de papilomatosis generalizada y en contraste con las presentaciones cutáneas generalmente son no pigmentadas<sup>11</sup>.

### **b) Epidemiología.**

La acantosis nigricans puede afectar tanto a hombres como a mujeres, así como a bebés, niños y adultos. Aunque las tasas de prevalencia de este trastorno han variado entre los estudios, es evidente que una proporción

significativa de individuos obesos y diabéticos exhiben este hallazgo, y que la prevalencia de este trastorno puede diferir entre los grupos étnicos<sup>11</sup>.

Prevalencia de AN varía entre las diferentes edades y etnias, presentándose en el 25% de la población en general y en un 60% en niños con sobrepeso y obesidad<sup>11</sup>.

**c) Etiología.**

Se han descrito varias causas para AN, lo que resulta en múltiples clasificaciones.

Hernández-Pérez E consideraron dos grupos: benigno y paraneoplásico<sup>63</sup>, mientras Curth consideran tres grupos: benigno, maligno y sindrómico<sup>64</sup>. Otra clasificación más compleja y útil, propuesta por Sinha y Schwartz, se basa en criterios etiológico: Benigna, asociada a obesidad, asociada a síndromes, maligna, acral, unilateral e inducida por drogas<sup>65</sup>.

Desordenes Metabólicos	-AN asociada a obesidad -AN asociada a Síndromes: Tipo A-B
Desordenes Genéticos	-Unilateral AN -Familiar AN -AN genética benigna
Autoinmune	-Asociada a una enfermedad autoinmune -Asociada solo con anticuerpos
Para neoplásica	
Iatrogénica	-Inducida por drogas
Idiopática	-Acral
Mixto	-Lesiones en asociación con otras formas.

Tabla 1: Clasificación de AN. Sinha S, Schwartz RA. Juvenile acanthosis nigricans. J Am Acad Dermatol. 2007;57:502–508. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.016.

La *AN asociada a la obesidad* es la forma más frecuente, la gravedad de la lesión se relaciona con el exceso de peso. Es más común en pacientes obesos con resistencia a la insulina.

La *AN sindrómica* es una forma asociada con un síndrome, y se han descrito dos tipos:

- ✓ Tipo A (HAIR-AN) se presenta con hiperandrogenemia (HA), resistencia a la insulina (IR), comúnmente afecta jóvenes negras y mujeres, asociada a síndrome de ovario poliquísticos y signos de virilización<sup>65</sup>.
- ✓ Tipo B se presenta con diabetes mellitus e hiperandrogenemia ovárica, comúnmente afecta a mujeres en la cuarta década de la vida, y es característico la afectación periocular<sup>65</sup>.

#### **d) Diagnóstico.**

El diagnóstico de AN suele ser clínico. En la mayoría de los casos, no es particularmente difícil dado su aspecto característico. En casos inciertos, una biopsia de piel puede ser de ayuda.

La distribución y la gravedad no son siempre simétrica, mientras que la secuencia de participación varía individualmente. En lesiones avanzadas, puede acompañarse de acrocordones<sup>64</sup>.

#### **e) Patogénesis.**

Se ha demostrado que la insulina cruza la unión dermoepidérmica (UDE) para alcanzar los queratinocitos. A bajas concentraciones, la insulina regula el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas y puede promover débilmente el crecimiento al unirse a receptores de insulina "clásicos" presentes en los queratinocitos epidérmicos y fibroblastos dérmicos. Sin embargo, a concentraciones más altas, la insulina puede ejercer efectos promotores del crecimiento más potentes a través de la unión a las proteínas del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R) que son similares en tamaño y

estructura de subunidades a los receptores de insulina (IGF-1), o se unen con una afinidad de 100- 1000 veces mayor que la insulina. La unión estimula la proliferación de queratinocitos y fibroblastos, lo que lleva a la AN.

La hiperinsulinemia no solo causa AN al ejercer un efecto tóxico directo, sino indirectamente al aumentar los niveles libres de IGF-1 en circulación. La actividad de IGF-1 está regulada por proteínas de unión al crecimiento similares a la insulina (IGFBP), que aumentan la vida media de IGF-1, suministran IGF a los tejidos objetivo y regulan los niveles de IGF-1 "libre" metabólicamente activo. IGFBP-1 e IGFBP-2 están disminuidos en sujetos con síndrome metabólico, aumentando las concentraciones plasmáticas de IGF-1 libre, lo que promueve el crecimiento y la diferenciación celular.

Mutaciones en el gen del receptor de insulina, que conducen a RI, causan AN de inicio temprano<sup>64</sup>.

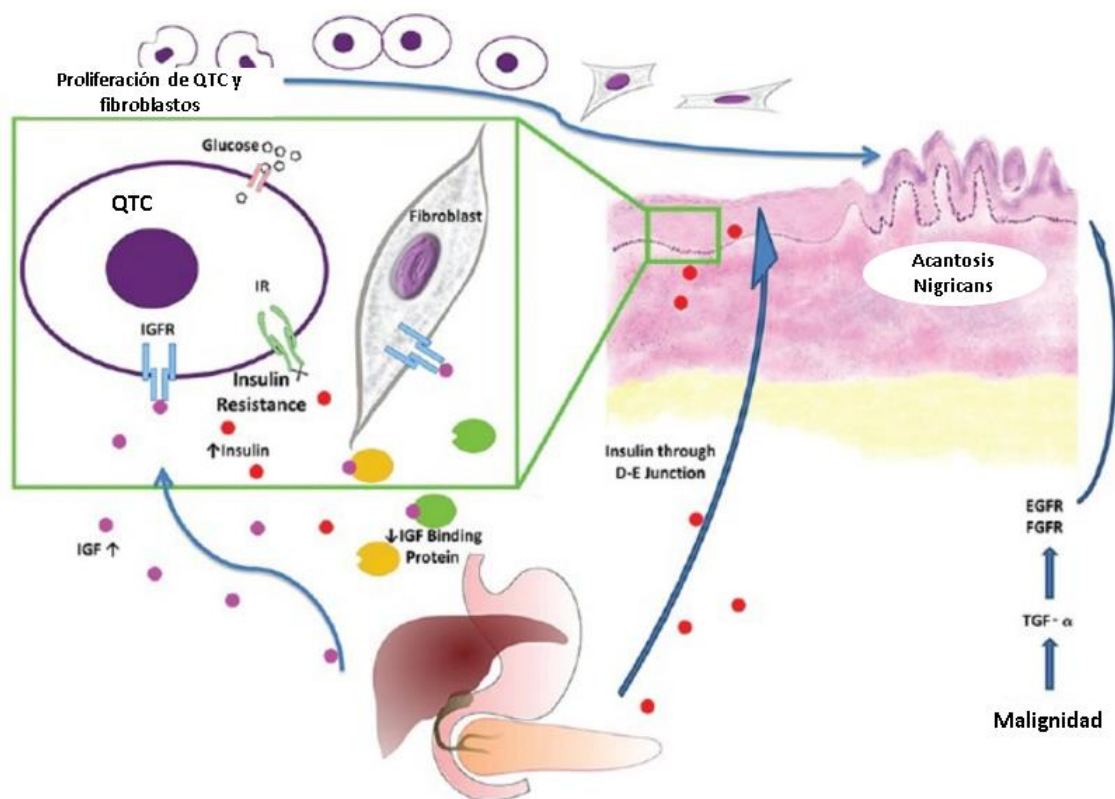


Figura 5: Ilustración de etiopatogenia de la acantosis nigricans. Phiske MM. An approach to acanthosis nigricans. Indian Dermatol Online J. 2014;5(3):239-249. doi:10.4103/2229-5178.137765

**f) Asociación entre Acantosis nigricans y Síndrome metabólico.**

La patogenia de la acantosis nigricans junto al síndrome metabólico, se entiende de manera incompleta, si bien la AN se asocia independientemente con RI, existe evidencia sustancial de que los pacientes con AN tienen un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico en diferentes grupos etarios, con una correlación significativa entre AN e IMC, circunferencia de la cintura, presión arterial elevada, dislipidemia, hiperinsulinemia, hiperglucemia, alteración e intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina<sup>11</sup>.

Muchos estudios de casos y controles, sostienen que, las primeras etapas del SM, es asintomático, por lo tanto, la AN, es uno de los primeros signos visibles.

La evidencia sugiere un vínculo sólido entre AN y SM, Velazquez-Bautista et al. llevaron a cabo un estudio de casos y controles, que incluyó a 100 niños con sobrepeso y obesidad en Hospital Civil de Guadalajara, donde se demostró que el 73% de ellos tenían un diagnóstico de SM con una fuerte asociación a AN<sup>67</sup>.

Otro estudio transversal también expuso que 161 niños y adolescentes con sobrepeso, con AN el 51,5% de la muestra, presentó AN, y estos presentaron mayor índice de masa corporal, mayor porcentaje de grasa corporal, mayor circunferencia abdominal, aumento de presión arterial sistólica y diastólica, cumpliendo con los criterios de SM<sup>68</sup>.

En otro estudio se presentó el caso de una paciente de mediana edad, con pigmentación periorbitaria de 2 años de evolución, como manifestación inicial de AN, al examen físico impresionaba saludable, no tenía antecedentes de consumo de fármacos relevantes, ni atopia o dermatitis alérgica de contacto, ni uso de cremas, como glucocorticoides, previo al inicio la pigmentación. Presentó biopsia con diagnóstico compatible de AN, y un laboratorio con alteraciones relacionado a SM, descartándose el síndrome de ovario poliquístico<sup>69</sup>.

Otro estudio multicéntrico de casos y controles, que se extendió de febrero de 2015 a enero de 2017, de 123 pacientes con acantosis nigricans facial, con un grupo control de 123 pacientes acorde a edad y sexo, tuvo como objetivo

investigar el perfil clínico-demográfico de pacientes con acantosis nigricans facial, en correlación con el síndrome metabólico. Como resultado obtuvieron que la acantosis nigricans facial, tiene mayor predilección por hombres respecto a mujeres, y que ellos presentaron como factores de síndrome metabólico, el aumento del perímetro abdominal, hiperglicemia, hipertensión arterial, dislipidemia<sup>70</sup>.

Si bien la fisiopatogenia, que vincula a AN con SM, no se encuentra del todo desarrollada, conocemos que la resistencia a la insulina, es el puntapié inicial en el desarrollo de ambas entidades. Estos hallazgos nos sugieren la utilidad clínica de la AN para identificar a los pacientes que presentan mayor riesgo de desarrollar SM.



Figura 6: Paciente femenina, imagen con vista frontal, se evidencia hiperpigmentación periorbitaria, en contraste con la pigmentación del rostro, con ligero engrosamiento. Zawar V, Daga S, Pawar M, Kumavat S. Periorbital pigmentation: An alarming sign of metabolic syndrome. J Cosmet Dermatol. 2019;10.1111/jocd.12852. doi:10.1111/jocd.12852



Figura 7: Paciente masculino, con acantosis nigricans facial con compromiso del área cigomática y párpado superior. Panda S, Das A, Lahiri K, et al. Facial Acanthosis Nigricans: A Morphological Marker of Metabolic Syndrome. IndianJ Dermatol.2017;62(6):591-597.

#### **g) Tratamiento.**

LA AN no es una enfermedad *per se*, sino un signo de varias causas y no es tratable por sí sola. La evolución de la condición de la piel depende de la de la enfermedad subyacente, por lo que el tratamiento de la AN realmente apunta al trastorno causante.

La pérdida de peso y el ejercicio han demostrado aumentar la sensibilidad a la insulina y reducir los niveles de insulina, lo que causa una mejoría en la AN asociada al SM. La corrección de la hiperinsulinemia reduce las lesiones hiperqueratóticas<sup>62</sup>.

## **9. ALOPECIA ANDROGÉNICA.**

La alopecia androgénica (AGA), también conocida como alopecia androgénica o de patrón, es un trastorno frecuentemente reportado que afecta a ambos sexos, con una mayor incidencia generalmente reportada en hombres.

### **a) Definición.**

La Alopecia androgénica es una forma de alopecia no cicatricial de carácter difuso, producida por una miniaturización progresiva de los folículos del cuero cabelludo, que lleva a una sustitución lenta y progresiva del pelo terminal por cabello velloso. Los ciclos foliculares sucesivos producen cada vez pelos más cortos y de menor diámetro, lo que se traduce en una reducción paulatina del tamaño del cabello hasta volverse inaparente a simple vista en estadios más avanzados. Los folículos siguen estando presentes en el cuero cabelludo, pero se encuentran en estado atrófico<sup>71</sup>.

En el cuero cabelludo normal de un adulto, aproximadamente un 80-90% de los pelos están en fase anágena, un 15-20% en fase telógena y un 1-2% en fase catágena. En la alopecia androgénica se produce un acortamiento de la fase anágena y una miniaturización de la papila del folículo pilosebáceo, que se manifiesta por un adelgazamiento del cabello. Los cabellos normales se van reemplazando por cabellos miniaturizados, y con el tiempo disminuye la densidad capilar en las áreas afectadas. De estas formas, el ciclo anágeno-telógeno se encuentra acotado en el tiempo, y cada vez es mayor la proporción de pelo en fase telógena, que en fase anágena<sup>71</sup>.

Esta forma de alopecia se presenta tanto en mujeres como en hombres, en el caso de las mujeres es más frecuente después de la menopausia<sup>71</sup>.

Aunque los cambios foliculares que conducen a la alopecia son similares entre hombres y mujeres, la presentación clínica y la respuesta a la terapia anti androgénica son diferentes. Además, la participación de los andrógenos en el desarrollo de la calvicie de patrón femenino aún no se ha aclarado por completo. Dadas estas diferencias en relación con la calvicie de patrón masculino, se ha preferido el término pérdida de cabello de patrón femenino

(FPHL) sobre la alopecia androgénica femenina y la alopecia de patrón masculino (AMP) para nombrar la calvicie en los hombres. A pesar de esta división, las mujeres pueden presentar una calvicie similar al patrón masculino y viceversa<sup>72</sup>.

### **b) Epidemiología.**

Suele aparecer en la tercera y cuarta décadas y afecta del 30-50% de los hombres a la edad de 50 años y alrededor del 80% de los hombres caucásicos mayores de 70 años<sup>73</sup>. En las mujeres, la frecuencia y la gravedad de la pérdida de cabello de patrón femenino aumenta con la edad y existen dos picos de incidencia a lo largo de su vida, uno en torno a los 30 años de edad y otro hacia los 50-60 años<sup>72</sup>.

La prevalencia en la población asiática es menor, AGA se observó en el 14,1% de los hombres coreanos en todas las edades<sup>74</sup>. Del mismo modo, en la población africana, un estudio reveló que La prevalencia de AGA fue del 14,6% en hombres y del 3,5% en mujeres<sup>75</sup>.

Aunque es más frecuente en adultos, también puede aparecer en adolescentes, aunque su prevalencia entre esta población no está bien establecida. En promedio el inicio de AGA en adolescentes comienza después de la pubertad entre los 13.5 y los 15 años<sup>76</sup>.

### **c) Patogénesis.**

Durante años se ha creído que existían dos factores etiopatogénicos en la AGA, el genético y el hormonal. Sin embargo, actualmente se considera que existen por lo menos otros dos factores que influyen de manera importante en la aparición de esta forma de alopecia: el estrés oxidativo y la micro inflamación.

- **Factor Genético:**

La herencia es responsable del 80% de la predisposición a la calvicie, podría transmitirse de forma autosómica dominante con una penetrancia variable, cada vez se encuentra más claro que el problema podría seguir un patrón hereditario poligénico, con variabilidad individual de la expresión génica<sup>77</sup>.

- Factor Hormonal:

Los andrógenos afectan varias funciones de la piel, incluyendo el crecimiento y la diferenciación de las glándulas sebáceas, el crecimiento del cabello, la barrera epidérmica y la cicatrización de heridas.

Aunque el crecimiento del cabello también se ve influenciado por las hormonas tiroideas y los glucocorticoides, los andrógenos son los reguladores más importantes: pueden estimular, alterar o inhibir el crecimiento terminal del cabello, dependiendo del sitio del cuerpo.

Los andrógenos pueden estimular los folículos pilosos en las áreas andrógenas dependientes como la región de la barba, axila y vello púbico, pero, paradójicamente, en hombres susceptibles, suprimen el crecimiento del cabello y promueven la miniaturización en la etapa anágena, lo que lleva a la calvicie.

La biología del folículo piloso en los últimos 20 años ha establecido el papel fundamental de las papilas del folículo pilosebáceo y en especial el de las células mesenquimatosas de los folículos pilosos, en el mantenimiento del crecimiento del cabello.

Las células de la papila dérmica (CPD) juegan un papel importante en la inducción y mantenimiento del crecimiento de las células epiteliales y median las señales estimulantes de los andrógenos, liberando factores de crecimiento que actúan de forma paracrina en otras células foliculares.

Estos factores de crecimiento tienen un efecto autocrino sobre la papila dérmica y un efecto paracrina sobre las células epiteliales del folículo piloso. Incluyen el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF- $\beta$ 1), y citocinas como interleucina 1 alfa (IL-1 $\alpha$ ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), como inhibidores y con efectos pro-apoptóticos.

La especificidad regional de la acción androgénica también es explicada en parte por experimentos in vitro, como se sabe que TGF- $\beta$ 1 es un inductor de la fase catágena en el cabello, probablemente juega un papel en la inducción

temprana en AGA. Además, el factor de crecimiento transformante beta-2 (TGF- $\beta$ 2), proteína dickkopf-1 e IL-6 se han identificado como mediadores negativos inducibles por andrógenos para el desarrollo de AGA en varios métodos experimentales, proporcionando así nuevas pistas para aclarar los detalles de acción de los andrógenos en AGA<sup>77</sup>.

#### Metabolismo de los andrógenos:

La acción de los andrógenos en los folículos capilares depende de su localización, incluso en la mayoría de los hombres con AGA tienen niveles normales circulantes de andrógenos, pero se producen localmente altas tasas de testosterona y dihidrotestosterona (DHT); la piel contiene todo el equipo enzimático necesario para metabolizar los andrógenos y puede considerarse un órgano periférico que sintetiza localmente cantidades significativas de andrógenos con acciones autocrinas y paracrinas<sup>71-77</sup>.

En el interior de las papilas, la testosterona es el principal andrógeno circulante, y se convierte a DHT por acción de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa (5 $\alpha$ R). Existen dos isoformas de la enzima 5 $\alpha$ R, tipo 1 y 2. En la piel, la 5 $\alpha$ R de tipo 1 se expresa en las glándulas sebáceas y en los folículos pilosos, mientras que la de tipo 2 se expresa en las papilas del folículo pilosebáceo y en las células fusiformes interfoliculares de la dermis. Por órganos y sistemas, la 5 $\alpha$ R-1 predomina en el hígado, la piel y el cuero cabelludo, y la de 5 $\alpha$ R-2 se encuentra más en la piel del tórax, barba y en los órganos genitourinarios masculinos<sup>78</sup>.

La distribución de los receptores es distinta en las mujeres y en el hombre y varía en las diferentes áreas del cuero cabelludo.

En la mujer y en el hombre, la concentración de receptores para los andrógenos es 1.5 veces mayor en los folículos pilosos frontales que en los occipitales, aunque en la mujer, la concentración de receptores androgénicos en los folículos del área frontal es un 40% menor que en el hombre<sup>71</sup>.

La cantidad de 5 $\alpha$ R en cuero cabelludo también varía en función del sexo y de presencia de alopecia androgénica. En las mujeres con AAPF, la concentración de esta enzima es un 40% más elevada en la región frontal comparada con los folículos del área occipital, pero su nivel de 5 $\alpha$ R es un 50% inferior al encontrado en los hombres con alopecia androgénica<sup>71</sup>.

En el cuero cabelludo de hombres y mujeres AGA se observa diferencias importantes en la determinación del citocromo P-450 aromatasa, con concentraciones un 80% más elevadas en los folículos pilosos del área frontal en la mujer respecto al hombre, que presenta concentraciones mínimas de la enzima<sup>71</sup>.

#### Efectos de la testosterona sobre el folículo piloso:

Dependiendo de la localización de los folículos los efectos de los andrógenos varían, en la barba, las axilas y la región púbica estimulan el crecimiento del pelo, y lo inhiben en la región frontal del cuero cabelludo en individuos genéticamente predispuestos.

Las papilas del folículo pilosebáceo desempeñan un importante papel regulador sobre los folículos pilosos. En el cuero cabelludo la testosterona circulante penetra en la papila del folículo pilosebáceo donde puede convertirse a DHT por la acción de la 5 $\alpha$ R o permanecer en forma de testosterona. La conversión en DHT dependerá de la ubicación de los folículos; en el cuero cabelludo y en la barba, la testosterona se metaboliza a DHT, mientras que en los folículos del pubis y axilas dicha conversión no se produce<sup>12</sup>.

Para que la DHT actúe debe acoplarse a su receptor androgénico específico. El complejo DHT + receptor se une al ADN y se forma un ARN mensajero que abandonará el núcleo y sintetizará en el citoplasma unas proteínas específicas que inducirán la aparición de determinados efectos en las células y tejidos del folículo. Las células y tejidos diana incluyen la papila del folículo pilosebáceo, los queratinocitos, los melanocitos, las fibras del tejido conectivo y los pequeños vasos papilares.

En el cuero cabelludo, la DHT induce un aumento de la apoptosis de las células papilares que se produce al final de la fase anágena y se propaga durante la fase catágena. La terminación prematura de la fase anágena es un aspecto clave de la AAG.

En el cabello normal existe un equilibrio entre la producción de factores que promueven la fase anágena y los que promueven la apoptosis. Como posible mecanismo de esta apoptosis aumentada se ha propuesto una mayor

producción de factores que promueven la apoptosis folicular, como el TNF  $-\alpha$ , la Il-1  $\alpha$  o el factor de crecimiento transformante TGF- $\beta$ <sup>12,71,72</sup>.

-Incremento de la producción de sebo:

La producción de sebo está muy regulada por la acción de los andrógenos, sus receptores androgénicos también se encuentran presentes en los sebocitos, por lo que la DHT actuaría también sobre ellos aumentando su tamaño y la producción de sebo. La asociación de AAG y trastornos cutáneos como seborrea, acné, hirsutismo debe sugerirnos un estado hiperandrogenismo.

-Reducción del crecimiento de los queratinocitos y de la producción de queratina:

En el cuero cabelludo, los andrógenos inhiben el crecimiento de los queratinocitos, y como consecuencia se reduce también la producción de queratina<sup>71</sup>.

-Reducción de la circulación:

Se evidencia en todos los pacientes con AAG alteraciones en la morfología capilar, con la presencia de múltiples formas tortuosas, dilataciones vasculares y neoformaciones capilares en la piel del cuero cabelludo. Este fenómeno se asocia a una reducción de la microcirculación local, que podría ser debido a una deficitaria producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que posee la doble función de aumentar la microvasculatura que rodea el folículo y promover la fase de crecimiento activo del cabello<sup>12</sup>.

- *Factor oxidativo:*

Surge cada vez más evidencia de la implicancia del estrés oxidativo en la aparición de AAG; la peroxidación lipídica provocada por los radicales libres induce apoptosis de las células del folículo piloso y acorta la fase anágena, acelerando el paso del cabello a la fase catágena.

El proceso de lipoperoxidación consiste en una degradación oxidativa de los lípidos que se inicia por un radical libre que captura electrones de los lípidos de las membranas celulares. En la mayoría de los casos, afecta los ácidos grasos poliinsaturados, que son atacados por especies reactivas de oxígeno (ROS) produciéndose un ácido graso radical que a su vez reacciona con oxígeno, dando

lugar a un ácido graso peroxil radical; este último es muy inestable y reacciona con otro ácido graso, y se produce un ácido graso radical distinto. Este ciclo continúa indefinidamente, y se comporta como un mecanismo de reacción en cadena que solo se detendrá cuando dos radicales reaccionan y producen una especie no radical. Sin embargo, el organismo humano posee de enzimas antioxidantes (glutación, peroxidasas, catalasa, superóxido dismutasa) que atrapan radicales libres e impiden la perpetuación del proceso, protegiendo así la membrana celular, e impiden así la apoptosis de las células del folículo y el acortamiento de la fase anágena<sup>79</sup>.

- *Factor inflamatorio:*

La micro inflamación también desempeña un importante papel en la aparición de la AAG, los radicales libres provenientes del metabolismo oxidativo y los procedentes de la inflamación, provocada por una colonización microbiana o diversos irritantes, afectan a los folículos pilosos, como en el caso del daño oxidativo.

La presencia de fenómenos de micro inflamación en las zonas del cuero cabelludo con alopecia androgénica, cerca del infundíbulo, sugiere que el problema causal podría afectar esta región y permite distinguir esta forma de AAG de alopecia areata<sup>72</sup>.

Esta forma de inflamación produce un proceso de remodelado tisular, con la aparición de fibrosis y bandas de colágeno anómalo alrededor de los folículos, en los que se puede desempeñar un papel activo las colagenasas, como las metaloproteinasas de la matriz (MMP)-9, activadas mediante transcripción por citocinas proinflamatorias, o las MMP-8, producidas directamente por las células infiltrantes. Se sospecha, por lo tanto, que las colagenasas, contribuyen a originar cambios tisulares y a producir fibrosis perifolicular en la AAG, que daría a un agrandamiento de la glándula sebácea, un engrosamiento de la vaina dérmica y un depósito anómalo de fibras de colágeno en la parte inferior del folículo piloso.

La presencia de fenómenos de micro inflamación en el tercio superior del folículo y de remodelación tisular por el desarrollo de fibrosis podría contribuir al

proceso de miniaturización del cabello y a la apoptosis que se observa en la AAG.

Los queratinocitos responden al estrés oxidativo y a los irritantes liberando IL-1 $\alpha$  almacenada, una citocina con capacidad para inhibir el crecimiento de los folículos. En respuesta a dicha liberación se inicia la transcripción de otros genes sensibles de los queratinocitos adyacentes y se liberan otros intermediarios inflamatorios, como la IL-1 $\beta$ , TNF  $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 o IL-6, que contribuyen a perpetuar la inflamación<sup>80</sup>.

#### d) Clínica.

La alopecia de patrón femenino, llamada anteriormente alopecia androgénica femenina, es del tipo no cicatricial y puede manifestarse de tres maneras:

1- Pérdida difusa del cabello en ambas regiones biparietales superiores y en la corona, con preservación de la línea de implantación del cabello. Este patrón se clasifica utilizando dos escalas:

Escala de Ludwig; hizo la primera clasificación, que divide en tres grados<sup>72</sup>.

- Grado I: adelgazamiento del pelo perceptible en la coronilla.
- Grado II: mayor adelgazamiento del área de la coronilla.
- Grado III: alopecia generalizada de la coronilla.



Figura 8: Escala de Ludwig. Müller Ramos P, Amante Miot H. Female Pattern Hair Loss: a clinical and pathophysiological review. An Bras Dermatol. 2015;90(4):529-43.

Escala de Sinclair: más reciente y es similar, pero con cinco niveles.

-Grado I: este patrón se encuentra en las niñas antes de la pubertad y en 45% de las mujeres mayores de 80 años.

- Grado II: muestra una ampliación en la parte central (región interparietal).
- Grado III: muestra una ampliación en la parte central y adelgazamiento del pelo.
- Grado IV: muestra una alopecia difusa en la parte alta de la piel cabelluda.
- Grado V: indica alopecia avanzada.

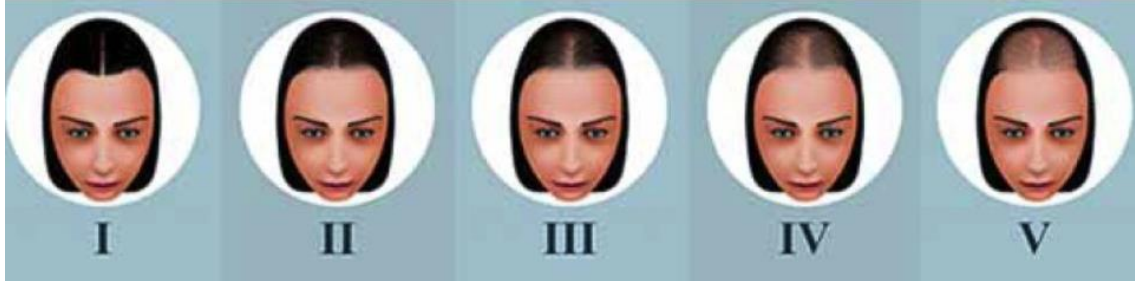


Figura 9: Escala de Sinclair. Müller Ramos P, Amante Miot H. Female Pattern Hair Loss: a clinical and pathophysiological review. An Bras Dermatol. 2015;90(4):529-43.

2- Pérdida difusa del cabello en las regiones bitemporales superiores y en la corona del cuero cabelludo, con acentuación frontal y en la línea central, que se abre en forma de triángulo con base situada en la línea de implantación anterior del pelo.

Escala de Olsen: patrón en árbol de navidad.

- Grado I: mínima.
- Grado II: moderada.
- Grado III: importante.



Figura 10: Escala de Olsen. Müller Ramos P, Amante Miot H. Female Pattern Hair Loss: a clinical and pathophysiological review. An Bras Dermatol. 2015;90(4):529-43.

3- Pérdida difusa del cabello con regresión en la región bitemporal, y existe una recesión de la línea de implantación frontal y alopecia en el vértex en

distintos grados. Este patrón es más común en la Alopecia masculina pero también puede verse raramente en las mujeres.

La alopecia de patrón masculino es del tipo no cicatricial y se distingue por adelgazamiento y pérdida del pelo en las regiones temporales, fronto-parietal y vértex.

La clasificación que se usa actualmente es la de Hamilton-Norwood. Hamilton la describió por primera vez en 1951. Norwood hizo modificaciones a la clasificación y es la escala que se usa actualmente.

#### Patrón de Hamilton- Nordwood's.

I. Recesión mínima de la línea del cabello a lo largo del borde anterior en la región fronto-temporal (FT).

II. El borde anterior del cabello en la región FT tiene áreas triangulares de recesión que tienden a ser simétricas. Estas áreas no se extienden más allá de aproximadamente 2 cm por delante de una línea dibujada en un plano coronal entre el meato auditivo externo en ambos lados. El cabello está perdido o es escaso a lo largo del borde medio frontal del cuero cabelludo.

Ila. Todo el borde anterior de la línea del cabello se encuentra alto en la frente. La isla de cabello medio frontal habitual está representada por solo unos pocos pelos dispersos. El área de denudación se extiende no más de 2 cm desde la línea frontal.

III. Se caracteriza por una profunda recesión del vello FT, generalmente simétrica y calva o escasamente cubierta de pelo. Estas áreas de recesión capilar se extienden más hacia atrás hasta un punto que se encuentra aproximadamente 2 cm por delante de una línea trazada en un plano coronal entre el meato auditivo externo a cada lado.

IIIa. El área de denudación alcanza la línea media coronal.

IIIv. El cabello se pierde principalmente en el vértice.

IV. La recesión frontal y FT es más severa que en el tipo III. También hay escasez o ausencia de cabello en el área del vértice. Estas áreas calvas son extensas, pero están separadas entre sí por una banda de cabello moderadamente denso que se une a la franja de cabello a cada lado de la cabeza.

IVa. El área de denudación se extiende más allá de la línea coronal media, y puede haber un adelgazamiento considerable del cabello posterior a la línea real del cabello.

V. La pérdida de cabello sobre las áreas de vértice y FT es mayor que en el tipo IV y la banda de cabello entre ellas es más estrecha y escasa.

Va. Grado más avanzado de alopecia; sin embargo, el área calva no alcanza el vértice.

VI. La pérdida de cabello sobre las regiones FT y vértice es confluyente y el puente de cabello que cruza la corona está ausente.

VII. Solo hay una banda estrecha de cabello en forma de herradura que comienza lateralmente, justo antes de la oreja y se extiende hacia atrás en los lados y bastante bajo en el área occipital<sup>72,73</sup>.

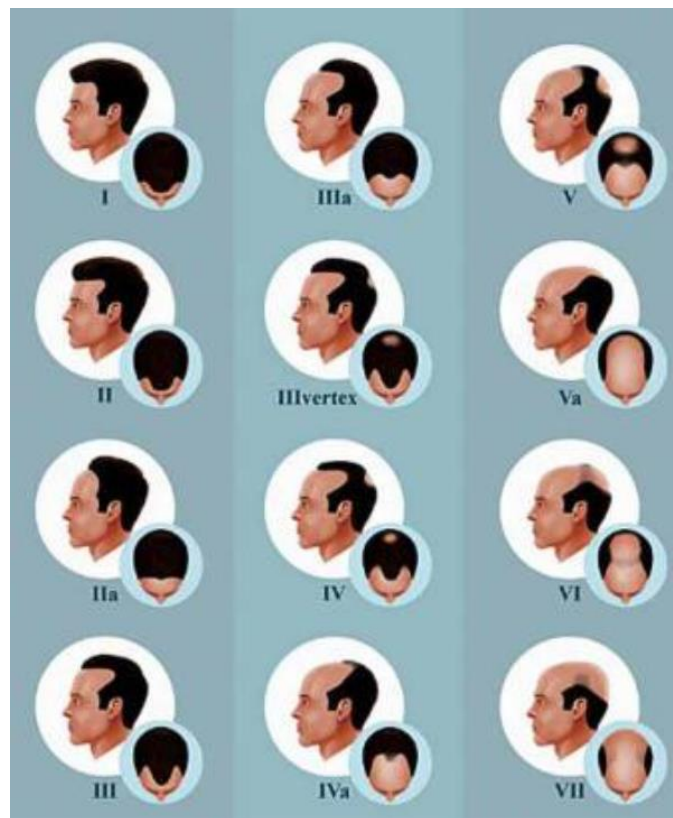


Figura 11: Escala de Hamilton-Nordwood's. Müller Ramos P, Amante Miot H. Female Pattern Hair Loss: a clinical and pathophysiological review. An Bras Dermatol. 2015;90(4):529-43.

#### **e) Diagnóstico.**

La mayoría de los pacientes con AGA serán fácilmente diagnosticados por una historia clínica y un examen clínico, de acuerdo con la condición del patrón de distribución característico<sup>12</sup>.

Algunas técnicas no invasivas, como la tricoscopía y la prueba de extracción del cabello, ayudan a realizar el diagnóstico correcto.

En algunos casos, puede ser necesario hacer un examen más extenso utilizando otras herramientas de diagnóstico, como la biopsia del cuero cabelludo. Un examen de laboratorio puede ser extremadamente útil en algunos pacientes, especialmente en mujeres, para evaluar cualquier enfermedad asociada.

En presencia de un paciente con Alopecia, debemos realizar una historia clínica detallada; incluyendo todos los datos demográficos de la historia personal del paciente, edad, sexo, la edad en la primera manifestación y el grado de evolución de la pérdida de cabello, a lo largo del tiempo.

La historia familiar de AGA es importante debido al papel de la genética en esta patología. Aunque una historia familiar positiva es frecuente, una historia familiar negativa de AGA no excluye el diagnóstico <sup>77,81</sup>.

Un historial exhaustivo de enfermedades asociadas, alteraciones sistémicas e historial farmacológico son de suma importancia, ya que existen diferentes factores como las enfermedades nutricionales o endocrinas y la ingesta de medicamentos que podrían precipitar o agravar la gravedad de la pérdida de cabello. Varios factores ambientales como la exposición a la radiación ultravioleta y el tabaquismo se han asociado con el desarrollo de AGA, por lo que estos factores agravantes también deben tenerse en cuenta al realizar la historia clínica del paciente<sup>82</sup>.

#### **f) Asociación entre Alopecia androgénica y Síndrome metabólico.**

La asociación entre la alopecia androgénica (AGA) y la enfermedad cardiovascular fue inicialmente sugerida por Cotton y cols. en 1972<sup>12</sup>. Desde entonces se han realizados algunos estudios epidemiológicos para corroborar

esta asociación, con diferentes resultados. La mayoría de ellos se han centrado en el análisis de la enfermedad coronaria propiamente dicha como el infarto agudo de miocardio o la mortalidad por causas cardíacas y en pocos casos se ha estudiado la asociación con factores de riesgo cardiovascular o como los criterios del síndrome metabólico. Sin embargo, resulta fundamental conocer la prevalencia de factores de riesgo en el contexto de los pacientes con AGA para poder establecer acciones preventivas adecuadas.

Numerosos informes, incluyendo estudios de casos y controles-transversales, revelan una fuerte asociación, entre AGA y síndrome metabólico, pero la mayoría de los estudios se han realizado en poblaciones sólo masculinas en lugar de poblaciones que incluya ambos géneros. Esta población sesgada podría llevar a la conclusión errónea de que la relación entre AGA y síndrome metabólico es más significativo en los hombres y en menor medida en las mujeres.

Se ha intentado esclarecer el papel patogénico inicial a través de los niveles elevados de insulina constituyendo el eje central. La hiperinsulinemia junto a la resistencia periférica de la misma en los pacientes con SM, disminuyen los niveles de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que conduce a niveles altos de testosterona libre y, por lo tanto, AGA.

La hiperinsulinemia causa un aumento en la producción local de andrógenos de novo, a partir del colesterol, aumentando la conversión local de testosterona en DHT<sup>83</sup>.

Los efectos vasculares presentes en la resistencia a la insulina, contribuyen, generando sustancias vasoactivas, que generan disfunción endotelial, lo que conlleva a un compromiso microcirculatorio, con vasoconstricción del músculo liso perifolicular, creando una insuficiencia microvascular e hipoxia a nivel del tejido folicular, contribuyendo a la miniaturización de los folículos capilares.

Los altos niveles de andrógenos en suero también aumentan el riesgo de desarrollar hipertensión a través de dos proposiciones:

-Los receptores mediados por andrógenos se encuentran en el endotelio de la pared arterial, por lo tanto, un aumento en los andrógenos séricos causa la proliferación de células musculares lisas en vasos, que conducen a la hipertensión<sup>12</sup>.

-Otra explicación de esta asociación es la unión de los andrógenos a los receptores de mineralocorticoides, favoreciendo el aumento de la presión arterial o aumento de la sensibilidad periférica a los andrógenos a pesar de sus niveles circulantes normales<sup>84</sup>.

Además, los pacientes presentan niveles más altos de triglicéridos, asociado a disminución de HDL, representado a través del estudio Şaşmaz *et al.* donde encontraron niveles significativamente más altos de TG en el grupo AGA que en los controles normales<sup>85</sup>.

Se demostró que los andrógenos disminuyen los niveles de HDL-C en estudios experimentales. Los valores altos de TG y los valores bajos de HDL-C se asociaron con la transición del ateroma a la aterotrombosis.; por lo tanto, la investigación y el control de los perfiles lipídicos en pacientes con AGA pueden ser importantes para reducir este riesgo<sup>86</sup>.

Se ha observado que la AGA de inicio temprano es un fuerte predictor de inicio prematuro de enfermedad coronaria grave y síndrome metabólico. Las personas con alto índice de masa corporal pueden sufrir AGA severa<sup>84</sup>.

La determinación de la insulinoresistencia mediante el índice HOMA-IR permitiría detectar a aquellos individuos con AGA predispuestos a desarrollar intolerancia hidrocarbonada y diabetes mellitus. De la misma forma el tratamiento de la insulinoresistencia sería fundamental para controlar los factores de riesgo cardiovascular asociados al síndrome metabólico y posiblemente disminuirían la progresión de la alopecia<sup>85</sup>.

La presencia de parámetros de inflamación crónica (fibrinógeno, dímero D, proteína C reactiva) más elevados en pacientes con alopecia androgénica en relación con grupo control, permite explicar en parte la relación con enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico. Esta situación proinflamatoria podría favorecer el incremento de citocinas encontradas en la pared arterial y en el folículo piloso. La microinflamación, que se encuentra en el folículo piloso y que es fácil de observar cuando hay fibrosis perifolicular e infiltrado linfocitario, puede estar relacionada con la patogenia de la alopecia, y podría ser una manifestación local de una inflamación sistémica, relacionándose con la mayor frecuencia de síndrome metabólico y de enfermedad cardiovascular en sujetos con alopecia<sup>12</sup>.

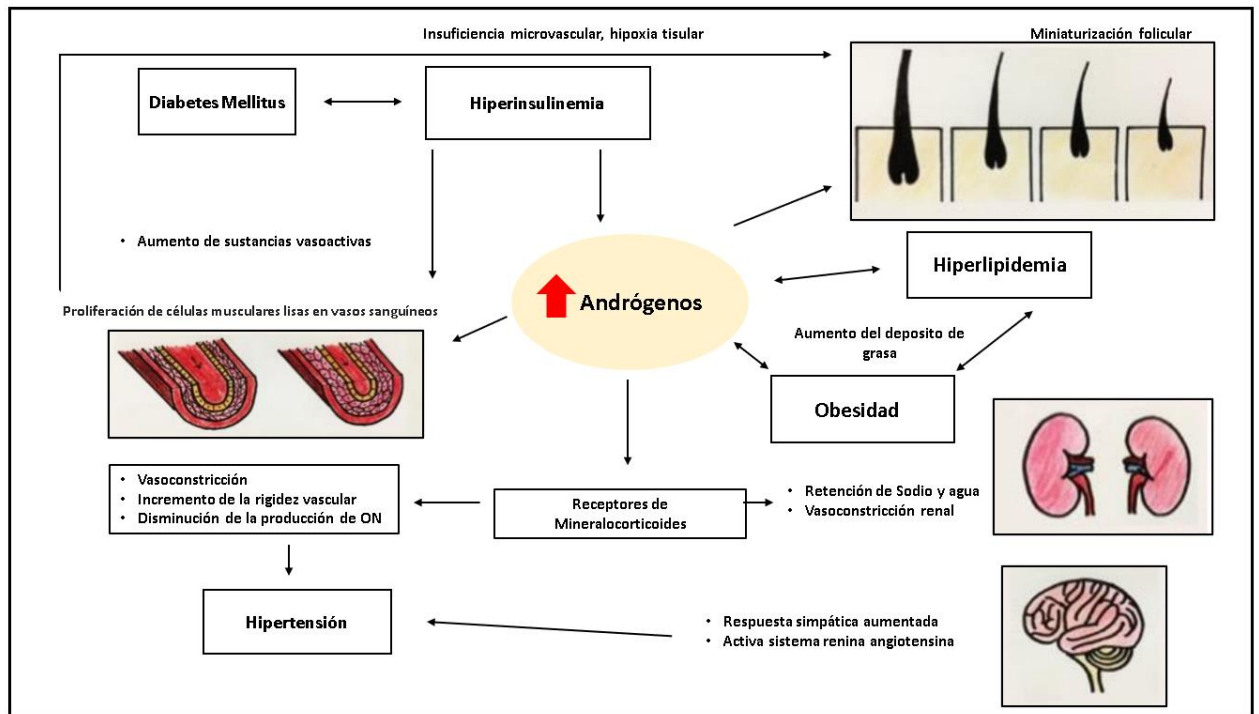


Figura 12: Asociación entre AA y SM. Jemec GB.Clinical practice. Hidradenitis Suppurativa. N Engl J Med 2012; 366 (2): 158-164.

### g) Tratamiento.

Actualmente no hay estudios conocidos que investiguen o informen mejoras en los pacientes con AGA, ante la mejora de los perfiles metabólicos o hormonales.

Existen además resultados controvertidos entre el cambio del estilo de vida y AGA, la evidencia de influencias ambientales como el alcohol y tabaquismo, siguen siendo pequeñas, y requiere más estudios, pero aún vale la pena promover el cese de estos hábitos, para prevenir el desarrollo de afecciones asociadas, como obesidad, hipertensión y diabetes<sup>79</sup>.

El descenso de peso, de los pacientes con obesidad mórbida, demostró mejoría ante aquellos que lo hicieron a través de un tratamiento higiénico dietético paulatino, frente aquellos que lo hicieron a través de intervención quirúrgica<sup>76</sup>, si bien en ambos casos se mostró una mejoría de los componentes del SM, los que lo realizaron a través de cirugía bariátrica presentan mayor riesgo

de deficiencias nutricionales, en particular zinc y en menor medida hierro, que en vez de exhibir mejoría de la alopecia, presentaron mayor pérdida de cabello.

## **10. HIDRADENITIS SUPURATIVA.**

### **a) Definición.**

La hidradenitis supurativa (HS) también conocida como Acné inversa o enfermedad de Verneuil, es una enfermedad autoinflamatoria sistémica y crónica, recurrente, debilitante y potencialmente discapacitante, que se inicia en el folículo piloso, en áreas anatómicas de mayor densidad de glándulas apocrinas<sup>87</sup>.

La HS debido a su naturaleza crónica y recidivante, presenta un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, afectando profundamente a la esfera psicológica y repercutiendo sobre su ámbito social y laboral.

### **b) Epidemiología.**

La HS ha sido una enfermedad subdiagnosticada durante décadas y, como resultado, los datos epidemiológicos son escasos. Las tasas de prevalencia reportadas para HS varían de 0.03% a 4.1% dependiendo de la población estudiada y el diseño del estudio<sup>88</sup>. Aunque en general se acepta que es el 1% en la población general, la prevalencia real podría ser mayor debido a la falta de diagnóstico continuo y el diagnóstico erróneo de los pacientes<sup>89</sup>.

La distribución racial o por etnias ha sido un tema escasamente abordado en la literatura científica, existiendo muy pocos trabajos que proporcionen datos objetivos al respecto, se sospecha una mayor prevalencia de HS en individuos de raza negra; sin embargo, no hay suficiente investigación para evaluar adecuadamente la gravedad, las comorbilidades, la base genética, y respuesta al tratamiento en estas poblaciones<sup>90</sup>.

En Argentina se realizó un Registro Nacional que incorporó a pacientes durante el lapso 2017-2018 y alcanzó el número de 253 pacientes<sup>87</sup>. Epidemiológicamente, esta patología tiene predominio en las mujeres (3-5:1) en relación con los varones; la incidencia en el sexo femenino es mayor entre los 20 y los 40 años, invirtiéndose la relación luego de los 45 años<sup>91</sup>. A partir de los

55 años se observa una disminución significativa de la prevalencia en ambos sexos. Pueden iniciarse en la pubertad y el 2-3%, antes de los 11 años<sup>92</sup>.

### **c) Patogénesis.**

La patogénesis de HS no está completamente establecida. El conocimiento actual ya no respalda la teoría original de HS como una enfermedad infecciosa de las glándulas sudoríparas apocrinas (hidros significa "sudor" y aden significa "glándula")

Basado en una patogenia compartida sugerida que involucra oclusión folicular, HS se ha asociado con acné severo (acné conglobata), celulitis disecante del cuero cabelludo y enfermedad pilonidal bajo el término "la tétrada de oclusión folicular"

La HS es considerada en la actualidad una enfermedad inflamatoria del folículo pilosebáceo en la que subyace un desequilibrio del sistema inmunológico, en una persona predispuesta genéticamente. Sobre este actúan determinados factores exógenos desencadenantes o agravantes que modifican el curso de la enfermedad. El defecto primario en la fisiopatología involucra la oclusión del folículo piloso y posterior desregulación de la respuesta inmune innata y adaptativa necesarias para iniciar el proceso. La secuencia tradicionalmente aceptada por la cual se desarrolla cada una de las lesiones es la siguiente:

- 1) Hiperqueratosis y taponamiento folicular;
- 2) dilatación de la unidad pilosebácea;
- 3) rotura y extrusión del contenido folicular a la dermis;
- 4) reacción inflamatoria secundaria; y
- 5) llegada de células inflamatorias y liberación de nuevas citoquinas perpetuando el proceso.

No obstante, no se conoce con exactitud cuál es el mecanismo responsable de la inflamación crónica de la unidad pilosebácea que da lugar a la

cascada anteriormente mencionada. Recientemente se ha propuesto el concepto de HS como una enfermedad autoinflamatoria caracterizada por desregulación de la vía gamma-secretasa/Notch, respaldado en la observación elevada de varias citoquinas proinflamatorias que se correlacionan con la severidad de los síntomas, en particular TNF- $\alpha$ , interleucina IL-1 $\beta$ , e IL-17, en las lesiones de HS<sup>93</sup>.

La deficiencia en la señalización Notch tiene como resultado la conversión de los folículos pilosos en quistes epidérmicos enriquecidos en queratina, comprometiendo la homeostasis de la glándula apocrina y estimulando los receptores toll-like (TLR). Estos últimos, activados estimulan la producción de mayores cantidades de citoquinas por los macrófagos y células dendríticas. Las células dendríticas secretan IL-23 que promueve la polarización de células Th17 (productoras de IL-17) y los macrófagos producen IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ , cuya sobreexpresión se ha observado en la piel lesional y perilesional.

Además, colonias de bacterias especializadas, como especies de *Corynebacterium* (tipo I), *Acinetobacter* y *Moraxella* (tipo II), especies de *Staphylococcus epidermidis* (tipo III), especies de *Porphyromonas* y *Peptoniphilus* (tipo IV) y *Propionibacterium acnes* (tipo V) , difícil de erradicar forman biofilms que se unen de manera irreversible a los folículos pilosos y sinus de los tractos fistulosos, desencadenando un desequilibrio en los péptidos antimicrobianos que contribuye al mantenimiento de la inflamación crónica y al estímulo de los receptores Toll-Like<sup>89,93,94</sup>.

#### Factores predisponentes de hidradenitis supurativa:

##### Aspectos genéticos

Aproximadamente el 40% de los pacientes tiene familiares afectados. El patrón de herencia más frecuentemente observado es autosómico dominante. Los genes implicados se encuentran situados en los locus 1p21.1-1q25.3. Se han descrito mutaciones inactivantes en los genes presenilina 1 (PSEN1), potenciador de presinilina II (PSENEN) y nicastina (NCSTN) en familias que presentaban formas clínicas graves y atípicas. Estos genes codifican 3 de las 4 subunidades de la  $\gamma$ -secretasa implicada en la vía de los receptores Notch. Estas

mutaciones se han asociado con alteraciones epidérmicas y foliculares, con ausencia o alteración en la formación de las glándulas sebáceas en estudios en ratones<sup>91</sup>.

#### Interleuquina 1 $\beta$ :

Se demostró en muestras de tejido de lesiones y también en piel sana perilesional una elevación significativa (31 veces superior) respecto a la piel sana y significativamente más elevada en comparación con la piel psoriásica. Existe además una correlación entre los niveles de interleuquina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) y la severidad de los síntomas. Es significativa la mayor reducción en los valores de IL-1 $\beta$  con fármacos anti TNF- $\alpha$  en comparación con el resto de IL proinflamatorias. La IL-1 $\beta$  está implicada en la mayoría de procesos autoinflamatorios, como en los síndromes SAPHO, PAPA, PAPASH y PASH, siendo esta citoquina la diana terapéutica de los antagonistas selectivos del receptor de la IL-1 (anakinra).

#### Factor de necrosis tumoral $\alpha$ :

Aunque existe disparidad en los resultados en diferentes estudios, se ha demostrado una elevación del factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) y de su ARNm en biopsias de piel lesional y perilesional, siendo estos valores hasta 5 veces más altos que en la psoriasis. De la misma forma que con la IL-1 $\beta$  se han relacionado los niveles de TNF- $\alpha$  en piel lesional con la severidad de la enfermedad.

#### Microbioma y biofilm:

El microbioma humano normal está compuesto por el conjunto de microorganismos que viven en el ser humano de forma simbiótica. Las alteraciones en el microbioma se han relacionado con el desarrollo de enfermedades autoinmunes como la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). Algunos estudios han demostrado la presencia del biofilm en los folículos pilosos y en los sinus de los trayectos fistulosos de la HS. Aunque desconocemos qué papel desempeña el biofilm en el desarrollo de la enfermedad, parece lógico entender que, ante una colonización bacteriana, facilitada por el desequilibrio en los péptidos antimicrobianos, encontremos un estímulo para la cascada

inflamatoria y la producción de citoquinas a partir del reconocimiento de patógenos por los receptores Toll-like (TLR) de los macrófagos<sup>9</sup>.

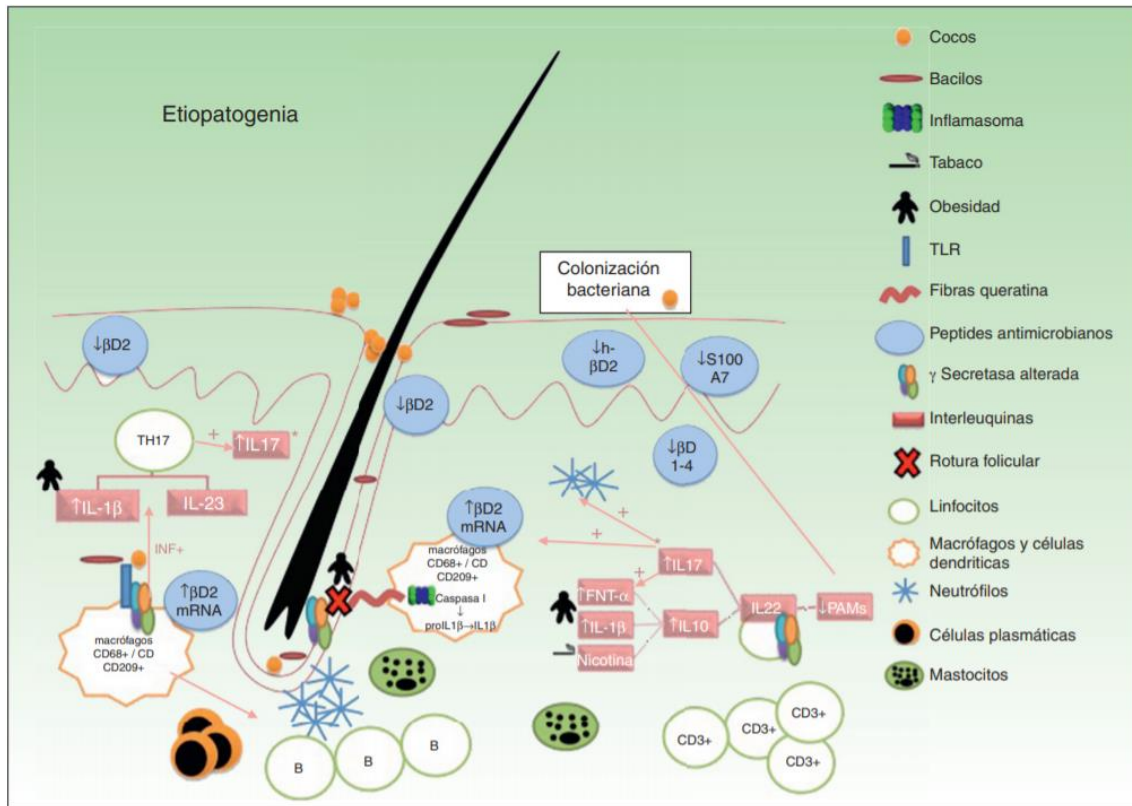


Figura 13: Factores predisponentes de la HS. Martorell A, García-Martínez FJ, et ál. An update on Hidradenitis Suppurativa (Part I): Epidemiology, Clinical Aspects, and Definition of Disease Severity: Actas Dermosifilogr 2015 Nov; 106(9): 703-715.

### Factores de riesgo.

Se consideran como factores determinantes la genética, la obesidad y el tabaquismo; la fricción es un factor para tener también en cuenta<sup>96,97</sup>.

**Genética:** se presume que su intervención es del 5%. El 30-33% de los pacientes que padecen HS tienen antecedentes familiares. La vía del Notch con alteración de la gamma secretasa y la mutación de los genes PSEN1 y PSENEN, NCSTN y PSTPIP1 son alteraciones estudiadas en esta enfermedad.

**Obesidad:** hay una fuerte relación entre la severidad de la HS y el índice de masa corporal (IMC). El roce y la fricción en zonas de flexión han sido también relacionados con un mecanismo de estrés mecánico.

Relación HS con IMC por sexo: se observó que en los hombres con sobrepeso (IMC  $\geq$  25) se asoció en un 70%, en los pacientes obesos (IMC  $\geq$  30) 26%, en mujeres con sobrepeso 69% y en pacientes obesas 24%.

Tabaquismo: las probabilidades de padecer HS son 9,4 veces mayor en los fumadores activos 89% que en los no fumadores o exfumadores 11%. El tabaquismo activo se asocia a formas más severas de la enfermedad.

Otros factores asociados a la severidad: sexo masculino; tiempo de evolución mayor; compromiso axilar, mamario y perianal, y niveles de PCR elevados.

#### **d) Diagnóstico.**

Arribamos a él a través de la presentación clínica y ecográfica.

#### **e) Clínica.**

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy heterogéneas, pero se suele manifestar con lesiones inflamatorias, dolorosas y profundas que incluyen nódulos, fístulas y abscesos<sup>91</sup>.

El 80% de los pacientes pueden presentar entre 12-24 horas previas a las manifestaciones clínicas, síntomas prodrómicos, los cuales pueden ser inespecíficos, como fatiga 32%, malestar 23%, cefalea 11% y náuseas 2% y síntomas específicos y localizados como eritema 75%, parestesias 63% y prurito 20%<sup>87</sup>. Posteriormente aparecen nódulos no inflamatorios (sin eritema y baja sensibilidad) e inflamatorios (eritema más dolor), que pueden resolver de manera espontánea al cabo de 7 a 15 días o progresar abscesos, fístulas o cicatrices<sup>97</sup>.

Las localizaciones más frecuentes son las axilas, región inguinal, glúteos y áreas perianal, perineal, mamaria e inframamaria. Esta distribución de localizaciones varía por sexo, siendo en las mujeres más frecuentes la localización inframamaria, axilar e inguinal, mientras que en los hombres las zonas más habitualmente afectadas son la región glútea, perianal y las localizaciones atípicas como la nuca, región retroauricular, cintura abdominal, conducto auditivo externo, párpados y ombligo entre otras<sup>87</sup>.

La HS suele iniciarse en la segunda y tercera década de la vida, aunque se han descrito casos de comienzo temprano en niños<sup>91</sup>.

### Diagnóstico Clínico.

Pese a ser una enfermedad prevalente, la mayoría de los pacientes refieren una considerable demora diagnóstica. Muchos son diagnosticados de forunculosis o abscesos, recibiendo la mayoría de ellos pautas antibióticas empíricas inadecuadas.

Ante episodios recurrentes debemos buscar otros signos clínicos de la enfermedad como las cicatrices, inspeccionar otras localizaciones típicas y consultar por los antecedentes familiares.

El diagnóstico es exclusivamente clínico y deben cumplirse 3 premisas concisas:

- a) la localización de las lesiones,
- b) objetivar la presencia de alguna de las lesiones consideradas típicas, incluyendo nódulos dolorosos o abscesos o sinus supurativos o cicatrices,
- c) que el curso de la enfermedad presente múltiples recurrencias.

En la mayoría de los casos, salvo sospecha de complicación o dudas diagnósticas, no realizaremos tomas de biopsias ni tomas de cultivo<sup>87,89,91</sup>.

### Diagnóstico Ecográfico:

El Ultrasonido de alta resolución y el estudio Doppler, han demostrado ser útil para estudiar lesiones localizadas de la piel detectando cambios subclínicos en HS y permitiendo la clasificación de la enfermedad basada en anatomía detallada<sup>98</sup>.

### Modelos de clasificación de la enfermedad:

Existen varios modelos de clasificación y estadificación, algunos de ellos cualitativos, como la estadificación de Hurley, y otros cuantitativos, como los de Sartorius y Sartorius modificados, el Hidradenitis Suppurativa Physician Global

Assessment (HS-PGa) o el Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR), entre otros. Todos ellos presentan ventajas, desventajas y limitaciones.

En la práctica clínica más habitual, el más utilizado es la estadificación de Hurley, aunque algunas de los nuevos modelos de estadificación son más dinámicos y prácticos<sup>87,91</sup>.

#### **f) Asociación entre Hidradenitis supurativa y Síndrome metabólico.**

La asociación del síndrome metabólico y sus componentes con el sistema inmunitario, los trastornos inflamatorios crónicos, han atraído mucho interés en las últimas dos décadas. Además de la asociación bien establecida de psoriasis con SM, los datos recientes también apuntan a una asociación entre éste e hidradenitis supurativa. Ésta no solo se limitará a personas mayores, sino que también se aplicará a pacientes más jóvenes e inclusive a aquellos con enfermedad leve.

Debido a la naturaleza inflamatoria crónica de HS, varios estudios han intentado dilucidar su asociación con SM<sup>99,100</sup>. Los resultados de estos estudios apoyan el concepto de que tal entidad es probable.

Sabat y cols. fueron los primeros en investigar esta asociación seleccionando pacientes diagnosticados de HS y un grupo control de individuos igualados por edad y sexo. Por primera vez se mostró que el SM fue más común en el grupo de enfermos con HS, y, asimismo, evidenció una prevalencia aumentada de obesidad central, hipertrigliceridemia, hipo-HDL-colesterolemia e hiperglucemia en el grupo de pacientes respecto a los controles sin HS<sup>101</sup>.

Posteriormente Gold y cols.<sup>102</sup> realizaron una revisión retrospectiva de las historias clínicas de un grupo de pacientes diagnosticados de HS en las consultas de dermatología clínica del Henry Ford Medical Center en Detroit. El grupo control se compuso de pacientes diagnosticados de otras afecciones dermatológicas en la misma clínica y durante el mismo periodo de tiempo. En todos los participantes fueron examinados los componentes del SM según lo definido por el ATP-III. Los resultados mostraron que la población de pacientes con HS tenía una prevalencia mayor de SM que aquella compuesta por el grupo control. Además, los pacientes diagnosticados de HS fueron significativamente

más propensos a ser obesos, tener hipertrigliceridemia, e intolerancia a la glucosa; sin embargo, difiere de los resultados en que la HTA y los niveles bajos de colesterol HDL no estuvieron significativamente alterados respecto a los individuos control. En este estudio, la gravedad de la HS tampoco tuvo ningún impacto en la asociación con el síndrome metabólico.

En el artículo publicado por Miller y cols.<sup>103</sup> se recoge un estudio de corte transversal llevado a cabo en Dinamarca con el objetivo de investigar dos grupos diferentes de individuos con HS, el primer grupo identificado en una muestra de la población general y el segundo en una muestra hospitalaria. En el análisis, ambos subgrupos de pacientes con HS fueron comparados con un grupo control poblacional sin HS. Los resultados del estudio sugieren una relación estadísticamente significativa entre la HS y el SM, así como de los componentes individuales del SM. Cuando se examinaron los componentes del SM individualmente, se encontró una asociación más alta tanto con la diabetes, como con los niveles bajos de colesterol HDL y la obesidad general y abdominal. Además, la asociación entre HS y SM no resultó influenciada por el grado de severidad HS.

Se desconoce si la enfermedad inflamatoria impulsa el SM o si los trastornos metabólicos predisponen al individuo al desarrollo de la enfermedad inflamatoria. Por un lado, existe evidencia del papel de las alteraciones metabólicas en el desarrollo de la HS, por ejemplo, los pacientes con síndrome metabólico son obesos y presentan áreas superficiales más grandes, con mayor riesgo de fricción mecánica lo que predispondría a una mayor oclusión folicular y el desarrollo de HS<sup>95</sup>. También tienen una cantidad significativamente mayor de células adiposas en comparación con la población general, lo que produce citocinas inflamatorias, desencadenando una inflamación crónica de bajo grado. Los estados hiperglucémicos también se han relacionado con una mayor proliferación de queratinocitos y lipogénesis, lo que aumenta el riesgo de oclusión folicular y cicatrización en HS<sup>85</sup>.

Por otra parte, la patogénesis de HS también parece implicar numerosas vías inflamatorias, con aumento de citoquinas que incluyen TNF- $\alpha$  e IL1- $\beta$ , y se ha demostrado que la desregulación de las vías que involucran TNF- $\alpha$  altera la señalización de los receptores de insulina y puede arrastrar a una resistencia de la misma, con consecuencia de una hiperinsulinemia y con ello al desarrollo del

síndrome metabólico. Este mecanismo está respaldado por la eficacia de metformina reportada en casos seleccionados de HS<sup>104</sup>, que actúa suprimiendo al TNF- $\alpha$  e IL1- $\beta$ . Recientemente, también se ha demostrado que mTORC1 se sobre expresa en HS. La hiperactivación de mTORC1 contribuye al deterioro de la función de las células B, también participa en la activación de la Quinasa s6, degradando el receptor de la insulina y contribuyendo a su resistencia<sup>32,88</sup>.

Dos estudios independientes de Sartorius et al.<sup>105</sup> Y Canoui-Poitrine y col.<sup>106</sup> demostró una correlación entre la gravedad de HS y una elevación IMC.

Finalmente, las estrategias dirigidas a combatir el SM o sus componentes, parecen disminuir la actividad de HS. Verdolini y col. usó metformina, en un estudio abierto e informó una mejora general en el 76% de los 25 pacientes con HS, de los cuales el 48% logró una disminución notable en la severidad<sup>104</sup>. Asimismo, otros estudios demostraron una mejora en la gravedad de la enfermedad después de la pérdida de peso a través de una cirugía bariátrica o dieta<sup>107</sup>.

Aunque los estudios actuales, proporcionan evidencia en la secuencia temporal entre el riesgo de padecer ambas patologías, las asociaciones derivan de estudios transversales que tienen capacidad limitada para determinar la interferencia causal.

Se requieren más análisis que favorezcan esta asociación, ya que un mayor conocimiento de esto podría mejorar el abordaje terapéutico y los factores pronósticos de los pacientes enfermos de HS. No está claro en este momento si el tratamiento exitoso de la hidradenitis supurativa reducirá la comorbilidad, sin embargo, los médicos deberían conocer estas relaciones para ayudar a los pacientes a manejar y hacer frente a ésta angustiada enfermedad, que además de afectar a la esfera psicológica y sociolaboral teniendo un gran impacto sobre la calidad de vida, puede asociar un importante incremento del riesgo cardiovascular.

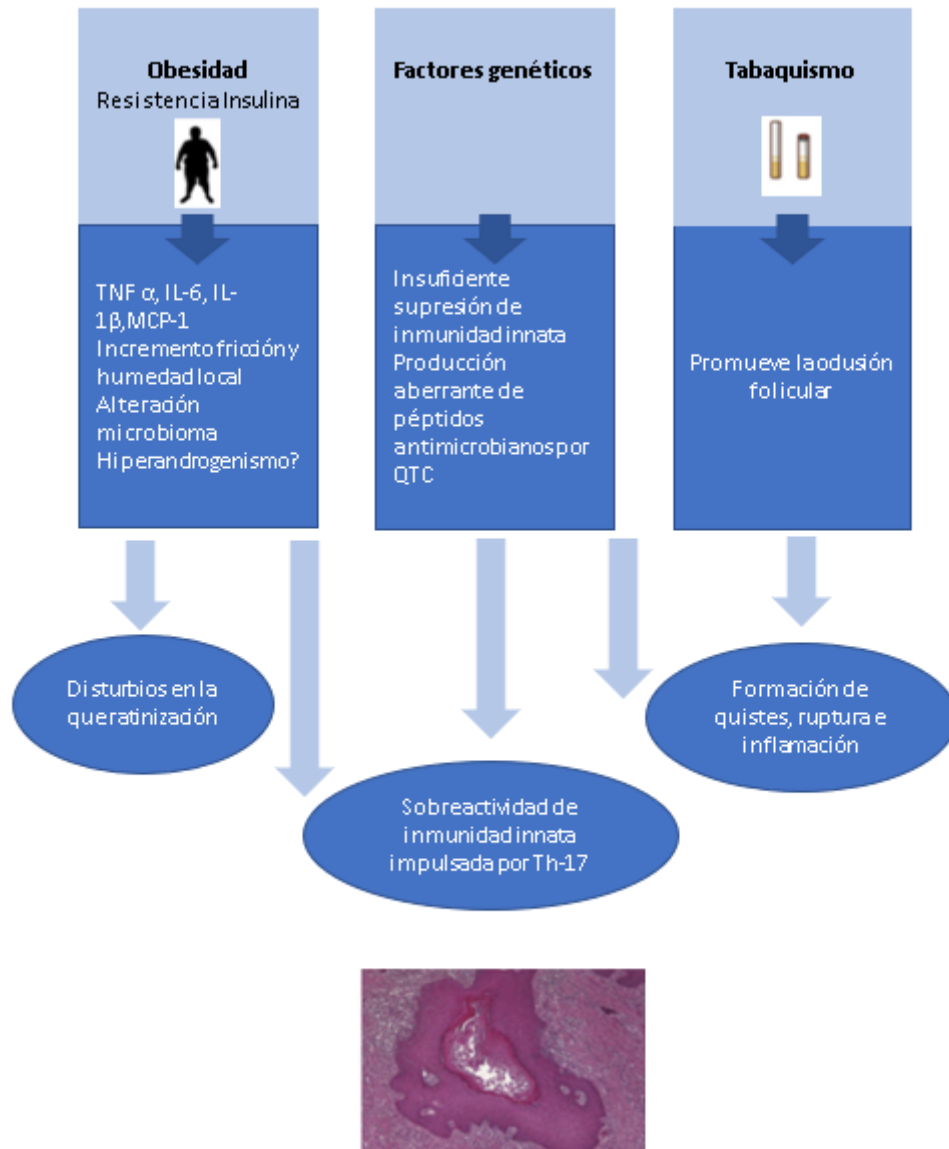


Figura 14: Fisiopatogenia de Hidradenitis suppurativa y síndrome metabólico. Ergun T. Hidradenitis suppurativa and the metabolic syndrome. Clinics in Dermatology 2017. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.007

### g) Objetivos del tratamiento médico.

- Controlar la inflamación y las infecciones intercurrentes;
- Evitar la progresión a etapas avanzadas con fibrosis y cicatrización y participación de áreas extensas y / o múltiples;
- Mejorar la calidad de vida, particularmente en lo que respecta al dolor y secreciones;

-Preparar al paciente para el procedimiento quirúrgico, reduciendo la inflamación y delimitar la lesión si ello fuese necesario;

-Tratar casos sindrómicos, en los que la HS está asociada a otra afección como enfermedades autoinflamatorias y enfermedades inflamatorias gastrointestinales.

#### Medidas generales:

- ✓ Control del peso
- ✓ Suspensión del tabaquismo
- ✓ Manejo del Prurito: no es común evaluar dicho síntoma en los pacientes, pero los estudios demuestran que tanto el prurito, como el eritema y el dolor son síntomas prodrómicos considerados en los brotes. Por lo tanto, el control del mismo es recomendado con o sin actividad de la enfermedad, con el objetivo principal de mejorar la calidad de vida<sup>74</sup>.
- ✓ Reducir el traumatismo, la sudoración y la fricción mediante el uso de ropa holgada, de preferencia algodón.
- ✓ Depilación láser: conduce a la reducción en el número de folículos pilosos y bacterias en las áreas afectadas. Es un adyuvante para prevenir la aparición de nuevas lesiones. Muchos estudios han demostrado que la depilación láser es efectiva.
- ✓ Secreciones: Los pacientes pueden presentar secreción a pesar de un adecuado tratamiento, causando molestias psicosociales y físicas debido a olor y maceración. Los apósitos deben adaptarse a la anatomía, ubicación de las lesiones y tener propiedades absorbentes y no irritantes, además de mantener la superficie seca y absorber el olor. No ha y apósitos específicos utilizados.
- ✓ Considerar aquellos pacientes que realizan tratamientos sistémicos, que muchos de estas drogas pueden empeorar los componentes del SM, por lo tanto, los monitoreos deben ser frecuentes, como por ejemplo Acitretín, que pueden inducir hiperlipidemia o los agentes anti TNF, que pueden incitar el aumento del peso y los anticonceptivos orales, que pueden aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres mayores de 35 años.

Independientemente de la edad, si bien, un metaanálisis determinó como edad media para padecer HS los pacientes entre 26 a 47 años<sup>108</sup>, los datos

actuales, nos llevan a jerarquizar la necesidad de examinar a los pacientes en busca del síndrome metabólico, con el objetivo de prevenir enfermedades cardiovasculares y mejorar la calidad de vida. Es importante educar al paciente sobre los posibles efectos favorables de la pérdida de peso sobre la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Las guías actuales no abordan, el estudio de los pacientes con SM, ni su frecuencia, ni método de estudio<sup>72,74</sup>.

## **10. ACROCORDONES.**

Los **acrocordones**, también llamados pólipos fibroepiteliales, papilomas cutáneos o fibromas blandos, son uno de los tumores cutáneos más frecuentes<sup>14</sup>.

### **a) Epidemiología.**

Son benignos, raros antes de los 30 años, pero muy comunes después, especialmente en la ancianidad. Son más frecuentes entre las mujeres y en los pacientes con sobrepeso u obesidad, aunque también tienen una relación familiar/genética<sup>109</sup>.

### **b) Patogénesis.**

Se ha encontrado que los acrocordones se relacionan con:

1. Perfil lipídico anormal
2. Diabetes tipo 2
3. Enfermedad cardiovascular
4. Obesidad
5. Factores genéticos

Dentro de las causas implicadas, se considera que la irritación frecuente, como ocurre en los obesos puede ser una de ellas, el simple proceso normal de envejecimiento de la piel y la consiguiente pérdida de elasticidad, los desequilibrios hormonales pueden potenciar el desarrollo (p. Ej., Niveles elevados de hormonas sexuales femeninas, progesterona y estrógeno, niveles elevados de hormona de crecimiento humano en la acromegalia).

Tanto el factor de crecimiento del tejido alfa ( $TGF\alpha$ ) como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) también pueden ser factores de riesgo o desencadenantes de los acrocordones.

Si bien no se ha informado que las etiologías infecciosas sean la causa de los acrocordones, existen informes de que algunos virus que pueden ser la causa. El virus del papiloma humano (VPH): en muchos estudios realizados en

varios pacientes, los investigadores han observado una correlación entre la infección y estos<sup>110</sup>.

### **c) Diagnóstico.**

El diagnóstico es clínico, son lesiones cutáneas totalmente asintomáticas, pero pueden ser dolorosas cuando se irritan; si bien puede haber casos atípicos en los que la extirpación quirúrgica y la histopatología confirmarán el diagnóstico.

El diagnóstico diferencial es con los nevus melanocíticos, los neurofibromas y la queratosis seborreica pediculada<sup>14</sup>.

### **d) Clínica.**

Estas lesiones son tumores pequeños, blandos, levemente hiperpigmentados de tamaño variable y característicamente pediculados; con frecuencia son múltiples, pero pueden parecer una lesión única. Aparecen con más frecuencia en las zonas intertriginosas, como cuello, axilas e ingle, aunque también se las puede hallar en párpados y pliegues inframamarios.

Se clasifican en pequeños, cuando son pápulas surcadas de aproximadamente 1 a 2 mm de ancho y alto, que aparecen con mayor frecuencia en el cuello y las axilas; mediano tamaño aquellos que miden entre 5mm de largo y 2 mm de ancho, filiformes que pueden ser individuales o múltiples, y de gran tamaño, generalmente se ubican en la parte inferior del cuerpo.

Ciertos trastornos genéticos pueden tener una predisposición como el síndrome de Birt-Hogg-Dube (BHD) y esclerosis tuberosa. Además de otras características cutáneas y sistémicas, los acrocordones se pueden ver en grandes cantidades, a menudo formando una "configuración de collar" alrededor del cuello, conocida como el "signo del collar de péndulo de molusco"<sup>1</sup>.

### **e) Asociación entre Acrocordones y Síndrome metabólico.**

Los acrocordones, son más comunes en pacientes con sobrepeso, y con aquellos que presentan alteraciones de la homeostasis de la insulina, también

se hallaron alteraciones del perfil lipídico y registros de hipertensión arterial, por lo tanto, puede considerarse como un marcador de SM.

La hiperinsulinemia se ha vinculado directamente con el IFG-1 y la disminución de la proteína 3 de unión al factor de crecimiento tipo insulina (IGFBP-3). El IGF-1 se une a los receptores de los queratinocitos, desencadenando la hiperplasia epidérmica, y la reducción de la IGFBP-3 puede disminuir la transcripción de los genes antiproliferativos activados normalmente. Estas perturbaciones endócrinas alteran la proliferación celular y a la larga se hacen evidentes como papilomas cutáneos<sup>111</sup>.

Además, se halló que los pacientes con acrocordones, presentan niveles aumentados de leptina sérica en correlación con los controles, si bien se desconoce la fisiopatología exacta se cree que la leptina se encuentra involucrada en el efecto mitogénico sobre los queratinocitos<sup>25</sup>.

## 11. ACNÉ.

### a) Definición.

El acné es una enfermedad inflamatoria, crónica, inmunomediada y multifactorial que afecta la unidad pilosebácea. Algunos de los principales factores etiopatogénicos incluyen la hiperqueratinización folicular, el aumento de la producción de sebo por un estímulo androgénico, el aumento de la colonización bacteriana de la unidad pilosebácea (principalmente por *Propionibacterium acnes*) y la liberación de mediadores inflamatorios.

### b) Epidemiología.

Es la enfermedad de la piel más común con una prevalencia del 35-90% en adolescentes. Con un pico entre las edades de 14 y 30 años, pero puede persistir o desarrollarse de novo en la edad adulta, 20% en hombres y 35% en mujeres. La enfermedad causa una significativa morbilidad física y psicológica<sup>113</sup>.

Se caracteriza por lesiones y cicatrices no inflamatorias (comedones) y o inflamatorias (pápulas, pústulas, nódulos y quistes).

Debido al proceso inflamatorio y crónico presente en todos los tipos de acné, incluso en las formas subclínicas, es posible que el acné predisponga un mayor riesgo de alteraciones metabólicas a largo plazo<sup>113</sup>.

### c) Asociación entre Acné y Síndrome metabólico.

Como bien es conocido, las alteraciones endócrinas pueden producir acné, como ocurre en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, que también se encuentra relacionado con SM<sup>32</sup>.

La bibliografía subraya que el acné está asociado con patologías impulsadas por mTORC1, como el aumento de la IMC, obesidad y resistencia a la insulina<sup>32</sup>.

Se informó que los pacientes con acné vulgar, presenta una mayor expresión de mTOR en la piel con lesiones, que puede sobre estimular el crecimiento de sebocitos y la lipogénesis sebácea, lo que resulta en hiperplasia de glándulas sebáceas, hiperseborrea, sobrecrecimiento de *Propionibacterium* acnes con formación de biofilm y en consecuencia reacciones foliculares inflamatorias<sup>32</sup>.

Se demostró además que los niveles de adiponectina fueron significativamente más bajos en pacientes con acné en comparación de los controles<sup>113</sup>, los sebocitos expresan y secretan diferentes adipocinas, incluida la adiponectina, que es la encargada de mejorar la sensibilidad a la insulina en los principales tejidos diana, mediante la activación del AMP quinasa que inhibe a mTORC-1<sup>114</sup>.

Recientemente, Nagpal y sus colaboradores realizaron un estudio transversal en 100 pacientes varones, mayores de 20 años, donde encontraron un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de resistencia a la insulina y la prevalencia de SM en su grupo de pacientes, en comparación con el grupo control<sup>115</sup>.

Por lo tanto, bajos niveles de adiponectina, en el acné, representa una mayor actividad de mTORC1 en piel lesionada y glándulas sebáceas, el aumento de la señalización de mTORC1 es un rasgo característico de la resistencia a la insulina, obesidad, diabetes mellitus tipo 2.

El acné vulgar exhibe altas tasas de prevalencia en países desarrollados, donde limitan sus dietas al consumo de productos ultra procesados, no se ha reportado acné en poblaciones que aún presentan dietas no occidentalizadas.

No hay dudas que los andrógenos, interfieren en la síntesis y secreción del sebo, correlacionado con aumento del mismo, hiperseborrea y en sus modificaciones cualitativas, para la patogénesis del acné vulgar, pero actualmente también se relaciona al mismo con factores de estilo de vida occidental, dietas caracterizadas por alta ingesta de azúcar, hidratos de carbono, productos lácteos, todos ellos derivando en un aumento de la insulina, conllevando a una sobreestimulación mTORC1<sup>32</sup>.

Si bien, el Acné vulgar no se encuentra completamente vinculado al SM, se define como una enfermedad multifactorial, transitando un camino común dentro de la fisiopatología. Si está demostrado que la calidad de la dieta, influye tanto en el acné como en el SM, tal vez la advertencia de la misma nos permita a los dermatólogos proteger al paciente adolescente hacia una marcha al SM.

## **12. DERMATITIS ATÓPICA.**

La dermatitis atópica (DA) es una inflamación crónica, recurrente y pruriginosa de la piel, ocurre más frecuentemente en la infancia, pero también se observa en adultos.

Presenta una morfología y distribución típicas, relacionadas con la edad.

Con frecuencia se asocia a niveles elevados de inmunoglobulina E (IgE), historia familiar o personal de otras afecciones alérgicas como asma rinitis o alergia alimentaria. Sin embargo, existen formas de DA sin comorbilidades y/o con IgE en rango normales, en las cuales no debe excluirse el diagnóstico<sup>116</sup>.

Se reconoce a la dermatitis atópica como una enfermedad sistémica con implicancias generales que se extienden más allá de la piel<sup>116</sup>.

Existe una interacción muy significativa entre la inmunidad tanto innata como adquirida y la función de barrera cutánea que juega un rol fundamental en el control del ingreso de alérgenos, irritantes y agentes infecciosos. Se pueden identificar fundamentalmente los grupos de genes que codifican proteínas epidérmicas y estructurales, mucho de los cuales se localizan dentro del complejo de diferenciación epidérmica (EDC) en el cromosoma 1q21.5 y los que codifican proteínas del sistema inmune, relacionados con la inmunidad innata y adaptativa<sup>116</sup>.

Los pacientes presentan signo-sintomatología de enfermedad inflamatoria con activación de células T (aumento de IL13 e IL 22 y disminución de interferón gamma) además de células B de memoria activadas crónicamente con altos niveles de anticuerpos<sup>116</sup>.

La DA está asociada a procesos extra cutáneos vinculados con atopia como asma, rinoconjuntivitis alérgica, alergia a alimentos, etc. y procesos no relacionado con la atopia (comorbilidades). La mayoría de estas comorbilidades son inconstantes, no son bien establecidas y son motivo de estudio actuales, como su asociación con SM.

Muchas de estas comorbilidades se encuentran en estudios epidemiológicos, hallando en muchos de ellos una asociación positiva, sin embargo, esto ha sido y sigue siendo controvertido.

Un estudio transversal de pacientes con DA diagnosticados entre 1998 y 2016, incluyó 116816 pacientes con DA y 116812 grupo control, se halló que los pacientes con DA moderada a grave, se asociaron con tasas de prevalencia más altas de síndrome metabólico (17% frente a 9,4%), sus componentes (obesidad 22,2% frente a 18,6%; diabetes 15,9% frente a 9,2%, hipertensión arterial 27,9% vs 15,3%; dislipidemia 47,1% vs 28,5%)<sup>117</sup>.

Otro estudio coreano investigó la asociación entre SM y DA en adultos. Se analizaron datos 5.007 adultos coreanos, de edades comprendidas entre los 19 y los 40 años, entre 2010-2011; se obtuvo DA en pacientes femeninas se asoció con SM<sup>118</sup>.

Tras una revisión de múltiples artículos se encontraron asociación de DA, con cada uno de los componentes individuales del SM, principalmente con la obesidad, como una condición inflamatoria crónica de bajo grado, que influye en el sistema inmune, promoviendo la producción de mediadores proinflamatorios, como TNF  $\alpha$ , IL-6 y alteración de las adipocinas; pero aún sigue siendo un campo de investigación activa<sup>36</sup>.

### **13. SÍNDROME METABÓLICO Y PIEL, MÁS ALLÁ DE UNA ENTIDAD SUPERFICIAL: NUEVAS ASOCIACIONES.**

El vínculo entre el síndrome metabólico y las enfermedades de la piel es cada vez más importante, y se encuentran nuevas asociaciones.

#### **a) Liquen plano.**

El Liquen Plano (LP) es un trastorno generalizado caracterizado por pápulas eritemato - violáceas que puede afectar el cabello, las uñas y las membranas mucosa, además de la piel. Tanto el TNF  $\alpha$  como las citocinas Th1, IL-2, IL-4, IL-6 e IL -10 están implicados en la patogénesis de LP<sup>119</sup> y también pueden desempeñar un papel en los factores de riesgo del síndrome metabólico, incluida la obesidad, la dislipidemia, hipertensión y resistencia a la insulina.

Como también se ha demostrado que el Liquen Plano es un trastorno inmunológico, la probabilidad de que los pacientes que padecen LP tengan enfermedades sistémicas es alta. Los pacientes con LP tienen más probabilidades de tener una serie de comorbilidades sistémicas que aquellos sin LP.

Existen algunos estudios que demuestran una correlación de LP con obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, trastornos hepáticos y diabetes mellitus<sup>120</sup>. A través de varios de ellos, se ha demostrado que los pacientes presentan mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, y desarrollo de dislipidemia, también marcadores más altos de Sm en relación a los pacientes control<sup>121,122</sup>.

Si bien el análisis de las publicaciones presentes hasta el momento expone una asociación con SM, se necesitan estudios adicionales con muestras de gran número de pacientes para cada tipo de LP, así como un grupo de control, para confirmar los hallazgos.

## **b) Envejecimiento Celular.**

Avances en investigación han demostrado que el estrés oxidativo junto al proceso de inflamación crónica, presentes en el SM, se han asociado con el proceso de envejecimiento celular.

Inicialmente Nagase y col. investigaron el proceso de envejecimiento de la piel en modelos animales con SM, y encontraron evidencia del aumento de los marcadores inflamatorios y estrés oxidativo, como mayor expresión de receptores de mineralocorticoides en la piel<sup>123</sup>. Parece que la glicación no enzimática de las proteínas de la matriz extracelular, en este caso el colágeno, está relacionado tanto con los parámetros del SM como del envejecimiento de la piel. Estos productos de glicación se entrecruzan con los haces de colágeno, interfiriendo en su función.

El estrés oxidativo, junto a la glicación no enzimática de las proteínas, afectan a los fibroblastos, reducen los inhibidores de metaloproteasas, aumentando su producción, y en consecuencia degradándose el colágeno, así mismo, éste último se vuelve más rígido, y altera su función. Esta condición, junto al estrés oxidativo, la inflamación crónica y la disfunción endotelial, se ha estudiado en relación a los pacientes con resistencia a la insulina, hiperinsulinemia<sup>124</sup> y se halló en la piel de los pacientes con SM, productos finales de la glicación avanzada<sup>125</sup>.

## **14. CONCLUSIÓN.**

La piel ya ha sido identificada como un marcador importante para ciertas condiciones sistémicas. Refleja nuestro funcionamiento interno y puede ser una señal importante para los médicos y pacientes. En este campo en expansión, se están reconociendo más dermatosis como posibles elementos de afecciones sistémicas, en lugar de afecciones cutáneas discretas.

Luego de realizar este trabajo, pude evidenciar la conexión epidemiológica que existe entre las patologías cutáneas y el síndrome metabólico, patologías de alta prevalencia y asiduas en la consulta dermatológica. Dentro de ellas la más estudiada e investigada es la psoriasis, su proceso inflamatorio crónico y su interacción con el síndrome metabólico, mientras que las demás enfermedades, siguen siendo un área de investigación activa, aunque considero que serán necesarios más estudios epidemiológicos que nos ayuden a comprender el proceso de interrelación existente.

Muchos factores, incluida la fisiopatología común, antecedentes genéticos, factores ambientales, contribuyen a esta asociación, que puede comenzar ya sea desde la patología cutánea o en un paciente con síndrome metabólico, y luego desencadenar el desarrollo del otro. En otras palabras no importa donde ello se inicie, sino que la jerarquía radica en establecer en estos pacientes un diagnóstico temprano de sus comorbilidades, recordando que presentarán mayor incidencia de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y en consecuencia mayor riesgo de morbimortalidad; por lo tanto es de suma importancia la aplicación de esta observación en la práctica clínica diaria y establecer la investigación de los parámetros metabólicos como screening de rutina, y no solo en aquellos pacientes que inicien un tratamiento sistémico, es necesario un mayor seguimiento y un tratamiento de cada parámetro individual, además de analizar su nutrición, ejercicio, como programa de prevención para mejorar el pronóstico y calidad de vida.

Como futuros dermatólogos, se nos presenta un desafío que implica descubrir las manifestaciones clínicas como una expresión de enfermedades concomitantes que pueden cursar en nuestros pacientes y exige la

responsabilidad de identificar, evaluar y medir el impacto de dichas comorbilidades, ya que muchas de ellas entorpecerán e impactarán en forma negativa en el curso de otras, considerando además que ciertos tratamientos sistémicos establecidos en estas enfermedades, incluyen fármacos con repercusión en dichos factores.

Comprender estas enfermedades como condiciones complejas y multifactoriales tiene un gran impacto en la disminución de la morbimortalidad asociada y ofrece a los pacientes la oportunidad de recibir una atención integral, que abarque los fenómenos biológicos propios de la enfermedad, pero que puedan ser vistos en el contexto que implica la asociación con numerosas enfermedades que se traducen en un deterioro de la capacidad física y el desarrollo personal, y por ende, afectan el bienestar de los individuos.

Con base en la evidencia clínica, es claro que el alcance del dermatólogo y el éxito de sus decisiones solo podrán ser medidas en cuanto aplique los principios de integridad de un sujeto con una enfermedad inflamatoria dinámica y compleja.

## 15. BIBLIOGRAFÍA GENERAL.

1. Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: A glance at its history. *J Hypertens.* 2006 Apr; 24(4):621–626.
2. Reaven G. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988 Dec; 37(12):1595–1607.
3. Kaplan NM. The deadly quartet. upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med.* 1989 Jul; 149(7):1514–1520.
4. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
5. Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Epidemiología, diagnóstico, control, prevención y tratamiento del síndrome metabólico en adultos. *Rev Asoc.Latinoam Diab.* 2010; 18(1):25-44
6. Gómez Miranda J, Elizondo Argueta S, Rangel Mejía P, Sanchez Zuñiga M. Guía de práctica clínica de síndrome metabólico. ALAD. <http://www.alad-americalatina.org/wp-content/uploads/2019/03/Gui%CC%81a-de-Pra%CC%81ctica-Cli%CC%81nica-de-Si%CC%81ndrome-Metabo%CC%81lico-2019.pdf>
7. Fernandez Bussy R. (h), Larraza M., et. ál. Manifestaciones cutáneas de Enfermedades sistémicas. *Rev Méd Rosario* 2013; 79: 78-89.
8. Engin B, Özkoca D, Kutlubay Z, Serdaroğlu S. Metabolic syndrome in dermatology: Treatment and Management for Dermatologists. *Dermatol Ther.* 2019;32(2):e12812. doi:10.1111/dth.12812
9. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018;36(1):14-20. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.09.004

10. Steele C, Morrell D, Evans M. Metabolic syndrome and inflammatory skin conditions, *Current Opinion in Pediatrics*: August 2019 - Volume 31 - Issue 4 - p 515-522 doi: 10.1097/MOP.0000000000000790
11. Karadag S, You Y, Danarti R, Al-Khuzae S. Acanthosis nigricans and metabolic syndrome, *Clinics in Dermatology* (2017), doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.008
12. Lie C, Liew CF, Oon HH. Alopecia and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):54-61. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.009
13. Ergun T. Hidradenitis suppurativa and the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology* 2017. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.007
14. González-Saldivar G, Rodríguez-Gutiérrez R, Ocampo-Candiani J. Skin Manifestations of Insulin Resistance: From a Biochemical Stance to a Clinical Diagnosis and Management. *Dermatol Ther*. 2017. 7:37–51
15. Fanning E, O’Shea D, Genetics and the Metabolic Syndrome. *Clinics in Dermatology*. 2017. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.003
16. Diaz A, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en Argentina en los últimos 25 años: revisión sistemática de estudios observacionales poblacionales. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hipert.2017.08.003>
17. Roth MM, Leader N, Kroumpouzou G. Gynecologic and andrologic dermatology and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018. 36:72–80. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.013
18. Miller IM. Co-morbidities in inflammatory dermatological diseases. Psoriasis, hidradenitis suppurativa, and cardiovascular risk factors. *Dan Med J*. 2015;62(9):B5143.
19. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JI, Sodhi K. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *Int J Med Sci*. 2016;13(1):25-38. Published 2016 Jan 1. doi:10.7150/ijms.13800
20. Oda, E. Historical perspectives of the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*, 2018;36(1), 3–8. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.002
21. Rivera-Gonzalez G, Shook B, Horsley V. Adipocytes in skin health and disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(3):a015271. Published 2014 Mar 1. doi:10.1101/cshperspect.a015271

22. Coban M, Tasli L, Turgut S, Ozkan S, Tunc Ata M, Akin F. Association of adipokines, insulin resistance, hypertension and dyslipidemia in patients with psoriasis vulgaris. *Ann Dermatol.* 2016, 28:74–9. doi: 10.5021/ad.2016.28.1.74
23. Wang Y, Huo J, Zhang D, Hu G, Zhang Y. Chemerin/ChemR23 axis triggers an inflammatory response in keratinocytes through ROS-sirt1-NF-κB signaling. *J Cell Biochem.* 2019;120(4):6459-6470. doi:10.1002/jcb.27936
24. Wali V, Wali VV. Assessment of Various Biochemical Parameters and BMI in Patients with Skin Tags. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(1): BC09-BC11. doi:10.7860/JCDR/2016/15994.7062
25. Seleit I, Bakry OA, Samaka RM, Samy M. Immunohistochemical evaluation of leptin role in skin tags. *Ultrastruct Pathol.* 2015; 39:235–44. doi: 10.3109/01913123.2015.1006744
26. Mostafazadeh M, Haiaty S, Rastqar A, Keshvari M. Correlation between resistin level and metabolic syndrome component: a review. *Horm Metab Res.* 2018; 50:521–36. doi: 10.1055/a-0637-1975
27. Romaní de Gabriel, J. Medicina darwiniana y psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2015; 106(3), 189–194. doi:10.1016/j.ad.2014.06.009
28. Luan C, Chen X, Zhu Y, Osland JM, Gerber SD, Dodds M, et al. Potentiation of psoriasis-like inflammation by PCSK9. *J Invest Dermatol.* 2019; 139:859–67. doi: 10.1016/j.jid.2018.07.046
29. Londaño A, González C, Castro L, Puig L. Psoriasis y su relación con el síndrome metabólico. *Rev Colomb Reumatol.* 2013; 20(4):228-236.
30. Hu Y, Zhu Y, Lian N, Chen M, Bartke A, Yuan R. Metabolic Syndrome and Skin Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:788. doi:10.3389/fendo.2019.00788
31. Gutiérrez-Rodelo C, et al.: Mecanismos de la resistencia a insulina. *Gac Med Mex.* 2017; 153:214-28
32. Melnik BC. Acne vulgaris: The metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. *Clin Dermatol.* 2018; 36 (1):29- 40. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.006
33. Buerger C. Epidermal mTORC1 signaling contributes to the pathogenesis of psoriasis and could serve as a therapeutic target. *Front Immunol.* 2018; 9:2786. doi: 10.3389/fimmu.2018.02786

34. González-Saldivar G, Rodríguez-Gutiérrez R, Ocampo-Candiani J, González-González JG, Gómez-Flores M. Skin Manifestations of Insulin Resistance: From a Biochemical Stance to a Clinical Diagnosis and Management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(1):37-51. doi:10.1007/s13555-016-0160-3
35. Baliwag J, Barnes DH, Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine*. 2015; 73:342–50. doi: 10.1016/j.cyto.2014.12.014
36. Furue M, Kadono T. Inflammatory skin march, in atopic dermatitis and psoriasis. *Inflamm Res*. 2017; 66:833–42. doi: 10.1007/s00011-017-1065-z
37. Grupo argentino de psoriasis de la Sociedad Argentina de dermatología. Consenso Nacional de Psoriasis. Guía de tratamiento. Actualización 2019. <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2019/12/Consenso-Psoriasis.-Actualizacion-2019-14112019.pdf> (consulta :20 de junio 2020).
38. Singh S, Young P, Armstrong AW. An update on psoriasis and metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE*. 2017; 12(7): e0181039. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181039>
39. Granata M, Skarmoutsou E, Trovato C, Rossi GA, Mazzarino MC, D'Amico F. Obesity, Type 1 Diabetes, and Psoriasis: An Autoimmune Triple Flip. *Pathobiology* 2017; 84: 71-79. PMID: 27639922
40. Gisondi P, Fostini A, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*. 2018; 36(1), 21–28. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.09.005
41. Steele CE, Morrell D, Evans M. Metabolic syndrome and inflammatory skin conditions. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(4):515-522. doi:10.1097/MOP.0000000000000790
42. Pietrzak A, Grywalska E, Walankiewicz M, Lotti T, Roliński J, Myśliński W, et al. Psoriasis and metabolic syndrome in children: current data. *Clin Exp Dermatol*. 2017; 42 :131-136. PMID: 28044372
43. Kartal Durmular S, Altunel C. Psoriasis and Metabolic Syndrome. *J Turk Acad Dermatol* 2015; 9 (2): 1-26. DOI: 10.6003/jtad.1592r1
44. Lerman JB, Joshi AA, Chaturvedi A, et al. Coronary Plaque Characterization in Psoriasis Reveals High-Risk Features That Improve After Treatment in a Prospective Observational Study. *Circulation*. 2017;136(3):263-276.

45. Hernández-Collazo AA, et al.: Ácido úrico y gravedad en psoriasis. *Gac Med Mex.* 2018; 154:427-431
46. Özdemir M, Yüksel M, Gökbel H, Okudan N, Mevlitoğlu I. Serum leptin, adiponectin, resistin and ghrelin levels in psoriatic patients treated with cyclosporin. *Journal of Dermatology.* 2012;39(5):443–448
47. Gisondi, P. The multidimensional burden of psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 2018.179(1), 13–14. doi:10.1111/bjd.16686
48. Gisondi P, Del Giglio M, Girolomoni G. Treatment Approaches to Moderate to Severe Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):2427. Published 2017 Nov 16. doi:10.3390/ijms18112427
49. Stefanadi EC, Dimitrakakis G, Antoniou CK, et al. Metabolic syndrome and the skin: a more than superficial association. Reviewing the association between skin diseases and metabolic syndrome and a clinical decision algorithm for high risk patients. *Diabetol Metab Syndr.* 2018;10:9. Published 2018 Feb 21. doi:10.1186/s13098-018-0311-z
50. Praveenkumar U, Ganguly S, Ray L, Nanda SK, Kuruvila S. Prevalence of Metabolic Syndrome in Psoriasis Patients and its Relation to Disease Duration: A Hospital Based Case-Control Study. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(2):WC01-WC5. doi:10.7860/JCDR/2016/17791.7218
51. Kokpol C, Aekplakorn W, Rajatanavin N. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in South-East Asian psoriatic patients: a case-control study. *J Dermatol.* 2014;41(10):898-902. doi:10.1111/1346-8138.12614
52. Revista argentina de cardiología. VOL 87 SUPL. 2 ABRIL 2019.pág: 20-27
53. Valdés-Solís E, Lozano-Nuevo JJ. Inflamación y síndrome metabólico por resistencia a la insulina-leptina en pacientes con psoriasis. *Med Int Méx.* 2017 marzo;33(2):218-225.
54. Chaudhuri A, Ghanim H, Vora M, Sia CL, Korzeniewski K, Dhindsa S, Makdissi A, Dandona P. Exenatide exerts a potent antiinflammatory effect. *J Clin Endocrinol Metab.* Enero de 2012;97(1):198-207.
55. Ports WC, Fayyad R, DeMicco DA, Laskey R, Wolk R. Effectiveness of lipid-lowering statin therapy in patients with and without psoriasis. *Clin Drug Invest* 2017; 37:775-85.

56. Takeshita J, Wang S, Shin DB, Mehta NN, Kimmel SE, Margolis DJ, et al. Effect of psoriasis severity on hypertension control: A populationbased study in the United Kingdom. *JAMA Dermatol* 2015; 151:161-9.
57. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:480-9.
58. Wu JJ, Poon K-YT, Channual JC, Shen AY-J. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69:650-1.
59. Yang Z, Lin N, Li L, Li Y. The effect of TNF inhibitors on cardiovascular events in psoriasis and psoriatic arthritis: an updated metaanalysis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 51:240-7
60. Rungapiromnan W, Yiu ZZN, Warren RB, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2017; 176:890-901.
61. Joel Gelfand, M.D., associate professor, dermatology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine. April 27, 2016, *JAMA Dermatology*
62. González Benavides N, Robles Méndez JC, Ocampo Candiani j. Hiperpigmentaciones adquiridas. *DermatologíaCMQ* 2017;16(1):50-62
63. Hernández-Pérez E. On the classification of acanthosis nigricans. *Int J Dermatol*. 1984;23:605–606. doi: 10.1111/j.1365-4362.1984.tb05698.x.
64. Curth HO. Classification of acanthosis nigricans. *Int J Dermatol*. 1976;15:592–593. doi: 10.1111/j.1365-4362.1976.tb04895.x.
65. Sinha S, Schwartz RA. Juvenile acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:502–508. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.016.
66. Piske MM. An approach to acanthosis nigricans. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(3):239-249. doi:10.4103/2229-5178.137765
67. Velazquez-Bautista M, Lopez-Sandoval JJ, Gonzalez-Hita M, Vazquez-Valls E, Cabrera-Valencia IZ, Torres-Mendoza BM. Association of metabolic syndrome with low birth weight, intake of high-calorie diets and acanthosis

- nigricans in children and adolescents with overweight and obesity. *Endocrinol Diabetes Nutr.* (2017) 64:11–7. 10.1016/j.endien.2016.09.002
68. Palhares H, Zaidan PC, Dib FCM, Silva APD, Resende DCS, Borges MF. Association between acanthosis nigricans and other cardiometabolic risk factors in children and adolescents with overweight and obesity. *Rev Paul Pediatr.* (2018) 36:301–8. 10.1590/1984-0462/;2018;36;3;00017
69. Zawar V, Daga S, Pawar M, Kumavat S. Periorbital pigmentation: An alarming sign of metabolic syndrome. *J Cosmet Dermatol.* 2019;10.1111/jocd.12852. doi:10.1111/jocd.12852
70. Panda S, Das A, Lahiri K, et al. Facial Acanthosis Nigricans: A Morphological Marker of Metabolic Syndrome. *Indian J Dermatol.* 2017;62(6):591-597. doi:10.4103/ijd.IJD\_545\_17
71. Guerra Tapia A, González-Guerra E, Borrás Schierloh J. Alopecia androgénica femenina: nuevos factores fisiopatológicos y futuras tendencias para un abordaje clínico más integral. *Más Dermatol.* 2016; 26:25-36
72. Müller Ramos P, Amante Miot H. Female Pattern Hair Loss: a clinical and pathophysiological review. *An Bras Dermatol.* 2015;90(4):529-43.
73. Cranwell W, Sinclair R. Male Androgenetic Alopecia. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
74. Lee WS, Lee HJ. Characteristics of androgenetic alopecia in Asian. *Ann Dermatol.* 2012;24(3):243–52.
75. Bas Y, Seckin HY, Kalkan G, Takci Z, Cıtil R, O'nder Y, et al. Prevalence and types of androgenetic alopecia in north Anatolian population: a community-based study. *J Pak Med Assoc.* 2015;65(8):806–9
76. McDonough P, Schwartz R. Alopecia androgénica adolescente. *Octubre de 2011; 88 (4): 165-8.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22106721>
77. Lolli F, Pallotti F, Rossi A, Fortuna M, Caro G, Lenzi A, Sansone A, Lombardo F. Androgenetic alopecia: a review. *STM* (2017). *Endocrine*,57(1),9-17. doi:10.1007/s12020-017-1280-y

78. Martinez-Jacobo L, Villarreal-Villarreal CD, Ortiz-López R, Ocampo-Candiani J, Rojas-Martínez A. Genetic and molecular aspects of androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2018; 84:263-8
79. Upton JH, Hannen RF, Bahta AW, Farjo N, Philpott MP. Oxidative stress-associated senescence in dermal papilla cells of men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.*2015; 135:1244-52.
80. Mahé YF, Michelet JF, Billoni N, Jarrousse F, Buan B, Commo S, et al. Alopecia Androgénica y microinflamación. *Int J Dermatol.*2000; 39: 576-84.
81. Mubki T, Rudnicka L, Olszewska M, Shapiro J. Evaluation and diagnosis of the hair loss patient: part I. History and clinical examination. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(3): 415.e1-415.e15. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.070
82. Serrano-Falcón C, Fernandez-Pugnaire M, Serrano-Ortega S. Evaluación del pelo y cuero cabelludo: tricograma. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(10):867-876
83. Misitzis A, Cunha PR, Kroumpouzou G. Skin disease related to metabolic syndrome in women. *Int J Womens Dermatol.* 2019;5(4):205-212. Published 2019 Jul 4. doi:10.1016/j.ijwd.2019.06.030
84. Bakry OA, Shoeib MA, El Shafiee MK, Hassan A. Androgenetic alopecia, metabolic syndrome, and insulin resistance: Is there any association? A case-control study. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(3):276-281. doi:10.4103/2229-5178.137776
85. Napolitano M, Megna M, Monfrecola G. Insulin resistance and skin diseases. *Scientific World Journal.*2015;2015:479354. doi:10.1155/2015/479354
86. Swaroop MR, Kumar BM, Sathyanarayana BD, Yogesh D, Raghavendra JC, Kumari P. The Association of Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Early-Onset Androgenetic Alopecia in Males: A Case-Control Study. *Indian J Dermatol.* 2019;64(1):23-27. doi:10.4103/ijid.IJD\_724\_16
87. Grupo de trabajo de Enfermedades Autoinflamatorias e Hidradenitis Supurativa de la Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso Nacional Hidradenitis Supurativa. Guías de Tratamiento 2019. <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2019/12/Consenso-Hidradenitis-Supurativa-2019-14112019.pdf>

88. Ergun T. Hidradenitis suppurativa and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):41-47. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.09.007
89. Zouboulis CC, Desai N, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 Apr;29(4):619-644.
90. Lee DE, Clark AK, Shi VY. Hidradenitis Suppurativa: Disease Burden and Etiology in Skin of Color. *Dermatology*. 2017;233(6):456-461. doi:10.1159/000486741
91. Martorell A, García-Martínez FJ, et al. An update on Hidradenitis Suppurativa (Part I): Epidemiology, Clinical Aspects, and Definition of Disease Severity: *Actas Dermosifilogr* 2015 Nov; 106(9): 703-715.
92. Jemec GB. Clinical practice. Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med* 2012; 366 (2): 158-164.
93. Napolitano M, Megna M, Timoshchuk EA, et al. Hidradenitis suppurativa: from pathogenesis to diagnosis and treatment. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:105-115. doi:10.2147/CCID.S111019
94. Hoffman LK, Ghias MH, Lowes MA. Pathophysiology of hidradenitis suppurativa. *Semin Cutan Med Surg*. 2017;36(2):47-54. doi:10.12788/j.sder.2017.017
95. Constantinou CA, Fragoulis GE, Nikiphorou E. Hidradenitis suppurativa: infection, autoimmunity, or both?. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:1759720X19895488. Published 2019 Dec 30. doi:10.1177/1759720X19895488
96. Miller IM, McAndrew RJ, et al. Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin* 2016 Jan;34(1):7-16.
97. Horváth B, Janse IC, Blok JL, et al. Hurley Staging Refined: A Proposal by the Dutch Hidradenitis Suppurativa Expert Group. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(3):412-413. doi:10.2340/00015555-2513
98. González C. Ultrasonido de alta resolución en enfermedades benignas de la piel. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2018.VOI.26 Núm.4
99. Shalom G, Freud T, Harman-Boehm I, Polishchuk I, Cohen AD. Hidradenitis suppurativa and metabolic syndrome: a comparative cross-sectional study of 3207 patients. *Br J Dermatol*. 2015;173(2):464-470. doi:10.1111/bjd.13777

100. Miller IM, Ellervik C, Vinding GR, et al. Association of metabolic syndrome and hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol.* 2014;150(12):1273-1280. doi:10.1001/jamadermatol.2014.1165
101. Sabat R, Chanwangpong A, Schneider-Burrus S, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with acne inversa. *PLoS One.* 2012;7(2):e31810. doi:10.1371/journal.pone.0031810
102. Gold DA, Reeder VJ, Mahan MG, Hamzavi IH. The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70: 699-703.
103. Crowley JJ, Mekkes JR, Zouboulis CC, et al. Association of hidradenitis suppurativa disease severity with increased risk for systemic comorbidities. *Br J Dermatol.* 2014;171(6):1561-1565. doi:10.1111/bjd.13122
104. Verdolini R, Clayton N, Smith A, et al. Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: A little help along the way. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:1101-1108.
105. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GB. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol.* 2009;161:831-839.
106. Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Wolkenstein P, et al. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:51-57.
107. Kjærsgaard Andersen R, Jemec GBE. Treatments for hidradenitis suppurativa. *Clin Dermatol.* 2017; 35:218-224.
108. Tzellos T, Zouboulis CC, Gulliver W, et al. Cardiovascular disease risk factors in patients with hidradenitis suppurativa: A systematic review and metaanalysis of observational studies. *Br J Dermatol.* 2015;173: 1142-1155.
109. Pandey A, Sonthalia S. Skin Tags. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.*
110. Kochet K, Lytus I, Svistunov I, Sulaieva O. Patología de la piel en diabetes mellitus: correlaciones clínicas y patofisiológicas. *Georgian Med News.* 2017; (273): 41-46

111. Farag AGA, Abdu Allah AMK, El-Rebey HS, et al. Role of insulin-like growth factor-1 in skin tags: a clinical, genetic and immunohistochemical study in a sample of Egyptian patients. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:255-266. Published 2019 Apr 26. doi:10.2147/CCID.S192964
112. Pozo-Gordillo,G; Dressendörfer-Garcés, LM. Insulinorresistencia en pacientes con acné moderado a severo. *Dermatol Rev Mex* 2018 marzo;62(2):85-91.
113. Çerman AA, Aktaş E, Altunay İK, Arıcı JE, Tulunay A, Ozturk FY. Dietary glyceemic factors, insulin resistance, and adiponectin levels in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(1):155-162. doi:10.1016/j.jaad.2016.02.1220
114. Lian Ni, Chen Min. Metabolic Syndrome and Skin Disease: Potential Connection and Risk. *Int J Dermatol Venereol*. 2019;Volume 2 (2), 89-93. doi: 10.1097/01.JD9.0000559519.08557.fa
115. Nagpal M, De D, Handa S, Pal A, Sachdeva N. Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Young Men With Acne. *JAMA Dermatol*. 2016;152(4):399-404. doi:10.1001/jamadermatol.2015.4499
116. Arduzzo L, Castro C, De Gennaro M, Hermida D, Label M, Marcipar A, Marini M, Parisi C. Guías para el Diagnóstico y Tratamiento de la Dermatitis Atópica 2019. SAD.AAAeIC. [https://alergia.org.ar/pdfs/guias\\_argentinas\\_dermatitis\\_atopica\\_2019.pdf](https://alergia.org.ar/pdfs/guias_argentinas_dermatitis_atopica_2019.pdf)
117. Shalom G, Dreiherr J, Kridin K, et al. Atopic dermatitis and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of 116 816 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(9):1762-1767. doi:10.1111/jdv.15642
118. Lee JH, Jung HM, Han KD, et al. Association between metabolic syndrome and atopic dermatitis in Korean adults. *Acta Derm Venereol* 2017;97(1):77–80. doi:10.2340/00015555-2441.
119. Sharma A, Białynicki-Birula R, Schwartz RA, Janniger CK. Lichen planus: an update and review. *Cutis*. 2012;90(1):17-23.
120. Singla Rohit, Ashwini P K, Jayadev Betkerur. Lichen planus and metabolic syndrome: Is there a relation? *Indian Dermatology online journal*. 2019 | Volume: 10 | Issue Number: 5 | Page: 555-559

121. Baykal L, Arıca DA, Yaylı S, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Mucosal Lichen Planus: A Case-Control Study. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(5):439-445. doi:10.1007/s40257-015-0142-8
122. Geetharani G, Sumithra S, Devaprabha S, Kothandaramasamy R. Eruptive Lichen Planus, a Marker of Metabolic Syndrome. *Indian J Dermatol*. 2019;64(4):299-302. doi:10.4103/ijd.IJD\_553\_17
123. Nagase T, Akase T, Sanada H, et al. Aging-like skin changes in metabolic syndrome model mice are mediated by mineralocorticoid receptor signaling. *Aging Cell*. 2013;12(1):50-57. doi:10.1111/accel.12017
124. Pennacchi PC, de Almeida ME, Gomes OL, et al. Glycated Reconstructed Human Skin as a Platform to Study the Pathogenesis of Skin Aging. *Tissue Eng Part A*. 2015;21(17-18):2417-2425. doi:10.1089/ten.TEA.2015.0009
125. Lubrano C, Valacchi G, Specchia P, et al. Integrated Haematological Profiles of Redox Status, Lipid, and Inflammatory Protein Biomarkers in Benign Obesity and Unhealthy Obesity with Metabolic Syndrome. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:490613. doi:10.1155/2015/490613