

## REVISIÓN

# Xerosis: una disfunción de la barrera epidérmica

D. Barco<sup>a</sup> y A. Giménez-Arnau<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Dermatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Departamento de Dermatología. Hospital del Mar-IMIM. Barcelona. España.

**Resumen.** La xerosis o piel seca es un trastorno cutáneo de alta prevalencia en la población general que se caracteriza clínicamente por una piel áspera, descamativa y habitualmente pruriginosa. Ciertas dermatosis como la dermatitis atópica cursan con este trastorno, aunque puede presentarse en individuos sanos si coinciden varios factores etiológicos. Fisiopatológicamente consiste en la modificación estructural del estrato córneo, su contenido en agua y un defecto en la diferenciación queratinocitaria. El tratamiento de la xerosis debiera buscar la recomposición de los lípidos fisiológicos de la epidermis y el aporte de sustancias que faciliten la diferenciación epidérmica.

**Palabras clave:** xerosis, piel seca, estrato córneo, ceramidas, lípidos.

## XEROSIS: A DYSFUNCTION OF THE EPIDERMAL BARRIER

**Abstract.** Xerosis or dry skin is a common skin disorder among the general population. It is characterized clinically by rough, scaly, and often itchy skin. This disorder is present in the course of some dermatoses such as atopic dermatitis, although it can also occur in healthy individuals if a combination of certain etiologic factors is present. It is characterized pathophysiologically by a disrupted stratum corneum, dehydration, and impaired keratinocyte differentiation. Treatment of xerosis should seek to restore physiologic lipids in the epidermis and provide substances that facilitate epidermal differentiation.

**Key words:** xerosis, dry skin, stratum corneum, ceramides, lipids.

## Introducción

La piel seca es un trastorno muy frecuente en la población general. Ciertas dermatosis cursan con piel de aspecto seco. La piel seca, sin embargo, no corresponde necesariamente a una piel enferma; puede ser consecuencia de factores ambientales predisponentes o ser secundaria, por ejemplo, al exceso de lavado empleando agua. Pese a su enorme incidencia no se dispone de una definición consensuada de «piel seca», y se acuerda que la característica básica del trastorno es el aspecto áspero y descamativo de la piel, con pérdida de sus propiedades mecánicas. La piel se deshidrata cuando su estrato córneo pierde agua a una velocidad superior a la de recepción o mantenimiento de la misma.

Comúnmente en dermatología se emplea el término 'xerosis' para referirnos al concepto de «piel seca». Los grados más intensos de xerosis ocasionan la aparición de un eccema propio de esta condición, denominado xerótico o craquelé, en el cual se observa la fisuración y el agrietamiento de la piel junto con un intenso prurito.

La sequedad cutánea afecta la calidad de vida del paciente y, cuando es grave, puede interferir en la productividad laboral, en especial cuando se localiza en las manos<sup>1</sup>.

## Componentes de la epidermis implicados en la génesis de la xerosis

La epidermis está compuesta por un epitelio estratificado queratinizante. Los folículos pilosebáceos y las glándulas sudoríparas apocrinas y ecrinas son anejos epidérmicos. La epidermis es el principal componente cutáneo que se altera en los procesos cutáneos que cursan con xerosis o piel seca. La dermis y la hipodermis se mantendrían indemnes.

Correspondencia:  
Ana Giménez-Arnau.  
Servicio de Dermatología.  
Hospital del Mar.  
c/ Passeig Marítim, 25-29.  
08003 Barcelona.  
agimenez@imas.imim.es

Aceptado el 27 de febrero de 2008.

## Funciones del estrato córneo

La epidermis es un epitelio poliestratificado, queratinizante y carente de irrigación sanguínea. Se trata de un epitelio en continuo recambio o renovación. La diferenciación queratinocitaria es el principal proceso fisiológico epidérmico implicado en el mantenimiento de la homeostasis epidérmica. La alteración del apilamiento ordenado y regulado de los corneocitos constituye una de las principales causas de sequedad cutánea. La función de barrera y del mantenimiento del contenido de agua de la piel depende del estrato córneo, que proporciona protección mecánica y actúa de barrera contra la pérdida de agua y el paso de sustancias solubles externas. El mantenimiento de una correcta función de barrera exige una actividad metabólica y enzimática del estrato córneo dirigida a la formación de las proteínas del envoltorio (como son las queratinas), de los lípidos y a la ruptura de las uniones intercelulares (mediante corneodesmólisis) para que se produzca la descamación fisiológica. El estrato córneo actúa como sensor y transductor de señales a estructuras más profundas para responder así a los estímulos externos. Las respuestas se emiten a través de la actividad enzimática córnea, que favorece la síntesis de ceramidas y del factor hidratante natural. Ambos elementos son claves para el mantenimiento de la hidratación cutánea. Las enzimas (entre las cuales destacan las proteasas, las glucosidasas y las fosfatasa) ejercen un papel fundamental en la transformación de las glucoceramidas en ceramidas, en la disminución de la cohesión de los corneocitos y en la protección contra la penetración de cuerpos extraños. La actividad de estas proteínas se modula por factores como el pH, la temperatura y la hidratación. Cuando la piel se deslipidiza se produce un aumento de la pérdida insensible de agua, que provoca la alteración del medio óptimo para que las enzimas epidérmicas ejerzan su labor. Así se altera el proceso de maduración corneocitario y se inhibe la descamación celular. Estas modificaciones enzimáticas cierran el círculo vicioso que perpetúa la sequedad cutánea<sup>2</sup>.

## Lípidos del estrato córneo

Entre los componentes acelulares del estrato córneo destacan las proteínas estructurales, los lípidos intercelulares, el factor natural de hidratación y los sistemas enzimáticos. La función barrera y el grado de hidratación de la piel dependen de los diferentes tipos de lípidos del estrato córneo y de sus concentraciones, así como del factor natural de hidratación. Sin ellos se pierde el control de la hidratación córnea, la elasticidad y la flexibilidad de la piel sana. El componente lipídico intercelular se distribuye en bicapas entre los corneocitos. Estos lípidos formados en los cuerpos laminares o cuerpos de Odland del estrato granuloso epi-

dérmico se expulsan al estrato córneo durante el proceso de diferenciación epidérmica<sup>3,4</sup>. Los lípidos secretados son el sustrato de enzimas, también presentes en los cuerpos laminares, que transformarán los gluco-esfingolípidos en una mezcla tanto de lípidos no polares: ceramidas (50 %), esteroides libres, ácidos grasos libres esenciales y no esenciales (10-20 %), como en colesterol (25 %)<sup>2,5</sup>. Las ceramidas son la fuente principal de ácidos grasos esenciales, entre los cuales destaca el ácido linoleico, un elemento estructural crítico para la función de barrera epidérmica<sup>5</sup>.

## Factor humidificante natural o factor natural de hidratación

Un estrato córneo sano contiene, en condiciones normales, un 15-20 % de agua. Cuando esta cantidad es inferior al 10 % se forman escamas visibles y la piel adquiere un aspecto xerótico o de piel seca<sup>2</sup>. Por este motivo la epidermis contiene unas sustancias que mantienen su contenido en agua, y entre ellas destaca el factor humidificante natural, que está constituido por una mezcla de aminoácidos derivados de aminoácidos y sales procedentes de la hidrólisis de la filagrina<sup>2</sup>. Son elementos muy hidrosolubles y con una gran actividad higroscópica (con capacidad para retener agua). El factor de hidratación absorbe el agua ambiental y la del interior de la piel, que actuará intracelularmente como plastificante del estrato córneo. Los corneocitos conservan así su turgencia y se previene la descamación anormal y el agrietamiento de la piel<sup>2</sup>. La reducción en la concentración del factor humidificante y de los iones lactato, potasio, sodio y cloro en el estrato córneo se asocia con una menor humedad de la piel y con una reducción de la flexibilidad de la misma<sup>6</sup>. Las grietas que pueden formarse por la deshidratación comprometen la capacidad de la piel para mantener fuera del organismo sustancias irritantes y microorganismos potencialmente nocivos<sup>7</sup>. Otros factores humidificantes del estrato córneo como el ácido hialurónico, el glicerol y el lactato, que no derivan de la filagrina ni de la urea, tendrían también un papel en las propiedades físicas de la barrera córnea<sup>8</sup>.

## Corneodesmosomas, corneodesmólisis y envoltorio corneocitario

Las uniones intercorneocitarias especializadas (corneodesmosomas) están constituidas por complejos de glucoproteínas transmembrana incluidos en el envoltorio celular. Sus componentes básicos son de la familia de las cadherinas, la desmogleína 1 y la desmocolina 1<sup>8</sup>. Estas proteínas cruzan el envoltorio corneocitario y se sitúan en el cemento lipídico intercelular, aumentando la cohesión entre células adyacentes con uniones con los filamentos de queratina

a través de las placas corneodesmosómicas que están formadas por placoglobina, desmoplaquinas y placofilinas. Las enzimas que crean los enlaces son dependientes del calcio y se denominan transglutaminasas (las implicadas en la diferenciación corneocitaria son los tipos 1, 3 y 5). Las uniones entre las distintas proteínas, como son la involucrina, las proteínas pequeñas ricas en prolina, la envoplaquina y la periplaquina, son las responsables de la fortaleza y flexibilidad del envoltorio corneocitario<sup>8</sup>. La hidrólisis enzimática de los corneodesmosomas facilita la descamación epitelial. Las enzimas con mayor protagonismo en esa ruptura son la enzima quimotriptica del estrato córneo (EQEC), la enzima trípica (ETEC), la tiol-proteasa (TPEC o catepsina L-2) y las catepsinas D y E. Gran parte de éstas se sintetizan en el interior de los cuerpos laminares en forma de proenzimas, que se activarán al ser secretadas al espacio intercelular. Su actividad proteolítica está regulada por el microambiente intercelular y sus variaciones en el contenido de agua, lípidos o del pH<sup>8</sup>.

### Efecto de la humedad en la diferenciación del estrato córneo

Ciertas condiciones ambientales influyen en la estructura y la función del estrato córneo, pudiendo provocar alteraciones que conducen a la xerosis. Como muestra de ello algunos autores han descrito una reducción de las ceramidas y de los ácidos grasos córneos, principalmente durante el invierno. La baja humedad del ambiente es un factor conocido capaz de inducir sequedad cutánea. Este hecho estimula que se pongan en marcha los mecanismos necesarios para recuperar la función de la barrera epidérmica. En modelos animales se ha podido observar que la exposición a un ambiente seco induce un incremento en la síntesis de ceramidas, favorece la excreción de los cuerpos laminares y da lugar a la formación de una capa córnea más densa. El aumento de la pérdida transepidérmica de agua se corrige de forma más rápida cuando se pasa de un ambiente húmedo a uno seco, pues se induce una mayor síntesis de lípidos córneos. En condiciones de baja humedad se induce la síntesis del ADN epidérmico y de la interleucina-1<sup>8</sup>. En conjunto, cambios en las propiedades de la barrera epidérmica pueden atribuirse a variaciones en su hidratación y confirman la importancia de las condiciones ambientales para el mantenimiento de las características del estrato córneo. Así se explicaría que ciertos cambios ambientales vinculados a las estaciones del año puedan mejorar o empeorar la xerosis cutánea<sup>8</sup>.

### Xerosis y función de la barrera epidérmica

El estrato córneo necesita un 10-13 % de agua para mantener sus propiedades biomecánicas<sup>7</sup>, de forma que por deba-

jo del 10 % se induce la xerosis<sup>9</sup> y la alteración funcional cutánea. Para el mantenimiento del nivel óptimo de agua debe ingresarse desde las capas profundas de la piel y retenerse en el estrato córneo. Éste mantiene un gradiente hídrico entre su cara interna (misma concentración que el de las capas profundas de la piel) y el de su cara externa (en contacto con un medio de humedad variable, la atmósfera). La difusión de agua a través del estrato córneo es un fenómeno pasivo regido por las condiciones ambientales físicas, donde la temperatura y la humedad relativa del medio externo condicionan la magnitud del gradiente hídrico. El nivel de hidratación cutánea puede modificarse por tres factores que se exponen en la tabla 1. El contenido de agua en la piel se divide en agua transepidérmica y agua retenida. El agua transepidérmica proviene de la circulación sanguínea y, a través de la dermis, alcanza la epidermis para evaporarse hacia el exterior. Se trata de un capital de agua dinámico, indispensable para el aporte de nutrientes a la epidermis, que no está irrigada. El agua retenida es la situada entre las bicapas lipídicas del estrato córneo y en el interior de los corneocitos. Se trata de un agua estática que mantiene las propiedades mecánicas córneas, incrementa la plasticidad epidérmica y aumenta las propiedades hidrófilas de la queratina.

### Regulación de la permeabilidad cutánea

La función principal del estrato córneo es evitar la pérdida de fluidos y electrolitos, valiéndose de la estructura y función de los lípidos, de las proteínas y de las células que lo componen. Ante una agresión aguda, el estrato córneo se ve desprovisto del material lipídico súbitamente. La recuperación de la función de barrera se basa en la recomposición del intersticio lipídico córneo, que tiene lugar en dos fases: una inicial rápida y una más prolongada. La primera respuesta es una rápida secreción del contenido de los cuerpos laminares de las células de la granulosa. Esta exocitosis ocurre en minutos, y la reposición de los cuerpos laminares en las células de la granulosa se observa también en un

**Tabla 1.** Factores modificadores del nivel de hidratación cutánea

<i>Factor modificador</i>	<i>Característica</i>
Velocidad de difusión del agua de la dermis a la epidermis	Limita el aporte de agua endógena
Velocidad de difusión en el estrato córneo	Varía según el poder de retención de agua, del factor hidratante natural y de la matriz lipídica
Velocidad de evaporación en la superficie	Variable según la humedad atmosférica

intervalo de minutos a horas<sup>5</sup>. La síntesis de nuevos lípidos (ceramidas, colesterol y ácidos grasos) es una respuesta lenta que consiste en un incremento en la cantidad y actividad de las enzimas que determinan su formación. En el caso del colesterol intervienen la HMG CoA reductasa y la acetil CoA carboxilasa. Actúan también la sintetasa de ácidos grasos y la palmitoil transferasa para las ceramidas<sup>5</sup>. Experimentalmente se ha observado que la inhibición de las enzimas implicadas en la síntesis de colesterol, ácidos grasos, ceramidas y glucosilceramidas comporta un retraso en la recuperación de la función barrera, con un descenso en la fabricación y excreción de cuerpos laminares y, por lo tanto, en la formación de las bicapas lipídicas intercelulares de la córnea<sup>5</sup>. Para la restitución de las bicapas lipídicas de la barrera son necesarias cantidades proporcionales de lípidos. La aplicación tópica de uno o dos de los tres lípidos implicados en la barrera intercelular (ceramidas, colesterol y ácidos grasos) puede alterar su proporción correcta y empobrecer la calidad de las bicapas. Sin embargo, su aplicación en proporciones adecuadas acelera la recuperación de la barrera epidérmica. Se ha descrito que los lípidos aplicados sobre la piel serían capaces de permear el estrato córneo e internalizándose en la granulosa se incorporarían a los cuerpos laminares. Así la aplicación tópica de lípidos más fisiológicos contribuiría a restituir la barrera epidérmica, no sólo por la oclusión sino por el aporte del material primario de los nuevos cuerpos laminares<sup>5</sup>.

### Señales moleculares en la regulación de la barrera

La expresión de las proteínas corneocitarias y el desarrollo de la capa córnea están regulados por receptores nucleares hormonales (RNH) y sus ligandos. Los RNH de clase I son de hormonas esteroideas (glucocorticoides, andrógenos y estrógenos) y regulan la permeabilidad cutánea en el recién nacido y la homeostasis de la barrera córnea del adulto. Los estrógenos y los glucocorticoides aceleran la formación de la barrera córnea mientras que los andrógenos la retrasan. Los RNH de clase II se ligan a la hormona tiroidea, al ácido retinoico y a la 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub>. Incluyen también otro tipo de receptores («liposensores») que se unen a lípidos endógenos —ácidos grasos libres, leucotrienos, prostanoides y esteroides oxigenados— para inducir el desarrollo de la piel fetal y la diferenciación de los queratinocitos. Los liposensores también actúan en la sustancia intercorneocitaria regulando la síntesis de proteínas corneocíticas (involucrina, lorricrina y transglutaminasa 1) y de los lípidos epidérmicos. Su función no se limita a la constitución fisiológica del estrato córneo, ya que son capaces de revertir anomalías de la barrera, la hiperplasia epidérmica y la inflamación cutánea. Por este motivo pueden tener cierto potencial como agentes terapéuticos en varias dermatosis<sup>5</sup>.

La síntesis de lípidos en el estrato córneo está sujeta a una regulación muy precisa. La formación de colesterol y de ácidos grasos está modulada por un grupo de factores de transcripción, las proteínas ligadoras de elementos reguladores de los esteroides. Los niveles de lípidos son detectados por las proteínas ligadoras, que regularán la síntesis de las enzimas que fabrican el colesterol y los ácidos grasos. La proteína ligadora de tipo 2 se ocupa de la regulación de la formación de colesterol y de los ácidos grasos en los corneocitos; y la tipo 1, de la de ácidos grasos<sup>5</sup>. La síntesis de ceramidas está modulada principalmente por la serin-palmitoil transferasa y por la disponibilidad de ácido palmítico, su sustrato, que a la vez es producto de la vía de síntesis de los ácidos grasos. Por su parte, la expresión de serin-palmitoil transferasa se incrementa ante estímulos inflamatorios como son la radiación ultravioleta, ciertas endotoxinas y determinadas citocinas (factor de necrosis tumoral e interleucina 1). La expresión de ciertas citocinas, factores de crecimiento y otros mediadores de la inflamación interviene también en la homeostasis de la barrera cutánea, pudiendo provocar su alteración en ciertas dermatosis. Algunas citocinas estimulan la síntesis de lípidos en los queratinocitos, así como su proliferación<sup>5</sup>.

### Regulación de la descamación

La descamación espontánea y cíclica de la epidermis es una de sus características más peculiares y es tan importante como su formación. Para que el desprendimiento celular sea posible los corneodesmosomas se despegan mediante la acción de distintas proteasas. Las de mayor protagonismo son la enzima quimotriptica y la enzima triptica del estrato córneo (también denominadas calicreínas 7 y 5, respectivamente). La enzima triptica es capaz tanto de activarse a sí misma como a la enzima quimotriptica y degradar directamente los corneodesmosomas. La actividad de la enzima quimotriptica está regulada por la enzima triptica, por los lípidos epidérmicos —sulfato de colesterol, ácidos grasos libres— y por otros inhibidores. También regulan su actividad ciertas condiciones del estrato córneo; así el pH ácido, un grado de hidratación disminuido y un calcio bajo inhiben su acción. Las alteraciones de la barrera córnea eliminan los lípidos intersticiales inhibidores, aumentan en ella el calcio, el agua y el pH y se potencia la función de la enzima quimotriptica incrementando así la descamación. Se conocen varios inhibidores de las proteasas que facilitan la descamación epidérmica (tabla 2). El inhibidor de las proteasas secretadas por los leucocitos y la proteinasa antileucocitaria derivada de la piel (elafina) son algunos ejemplos. La actividad inhibitoria de estas dos moléculas es complementaria. El inhibidor de las proteasas secretado por los leucocitos inhibe sobre todo la enzima quimotriptica. La proteinasa antileucocitaria inhibe la enzima triptica.

**Tabla 2.** Sustratos e inhibidores de las proteasas implicadas en la descamación epidérmica

<i>Proteasa</i>	<i>Sustrato de acción</i>	<i>Anti-proteasa</i>
ETEC	Desmogleína-1, pro-EQEC	LEKTI-1
EQEC	Desmocolina-1, corneodesmosina	PALDP, IPSL, LEKTI-1
Proteasa de cisteína del estrato córneo	Desmocolina-1, corneodesmosina	Cistatina M/E, cistatina alfa, IPSL
Catepsina G	Desmocolina-1, corneodesmosina	IPSL

EQEC: enzima quimotriptica del estrato córneo; ETEC: enzima triptica del estrato córneo; IPSL: inhibidor de las proteasas secretado por los leucocitos; LEKTI: inhibidor de las proteinasas de serina; PALDP: proteinasa antileucocitaria derivada de la piel.

Tanto el inhibidor de las proteasas como la proteinasa antileucocitaria se expresan muy poco de forma basal, haciéndose más notables en la psoriasis, durante la cicatrización tisular y ante el daño epidérmico. Un defecto en la función de los inhibidores de las proteasas puede provocar anomalías en la estructura de la membrana laminar, como ocurre por ejemplo en el síndrome de Netherton<sup>5</sup>.

### Factores implicados en el desarrollo de la piel seca

La xerosis puede observarse en el contexto de diferentes dermatosis o también tras agresiones externas como son la radiación solar, los cambios en la humedad ambiental o las temperaturas bajas. Cualquier sujeto puede experimentar episodios de xerosis o piel seca si coincide alguno de estos factores etiológicos (tabla 3)<sup>8</sup>. Entre los mecanismos específicos que pueden dar lugar a alteraciones de la función barrera del estrato córneo se incluyen los defectos de la síntesis de ceramidas y la reducción del factor humidificante natural. El deterioro de la síntesis de ceramidas córneas contribuye a perpetuar la sequedad cutánea por la alteración de la estructura de la bicapa lipídica, una diferenciación queratinocitaria defectuosa y una amplificación de la respuesta inflamatoria<sup>10</sup>. En diferentes estudios se ha observado que los pacientes con diátesis atópica muestran en la piel sana una concentración deficiente de ceramidas, sugiriendo un factor predisponente para la xerosis constitucional de esta población<sup>10</sup>. Además de la alteración lipídica, en la xerosis y en la dermatitis atópica también se producen cambios en la composición del factor humidificante natural córneo y en el contenido de aminoácidos libres. Recientemente se han descrito alteraciones genéticas relacionadas con la dermatitis atópica, y se ha tipificado una mutación en el gen de la filagrina en pacientes atópicos de diferentes áreas geográficas<sup>11</sup>. La presencia de concentraciones reducidas de filagrina en la piel senil es otro dato que apoya la importancia de esta proteína en la génesis de la xerosis<sup>12</sup>. Las mutaciones de la filagrina no explican por sí solas la alteración de la función barrera inherente a la piel del paciente afecto de dermatitis atópica.

**Tabla 3.** Factores condicionantes de la piel xerótica

<i>Factores facilitadores</i>
Herencia
<i>Factores precipitantes</i>
Edad
Enfermedades concomitantes
Dermatitis atópica
Psoriasis
Hipotiroidismo
Déficits de absorción intestinal
<i>Factores desencadenantes</i>
Relacionados con condiciones ambientales:
Temperatura
Humedad
Exposición solar
Aire condicionado
Calefacción
Relacionados con agentes químicos:
Jabón y gel de baño
Lociones y perfumes
Detergentes
Fármacos
Relacionados con agentes físicos:
Fricción mecánica
Abrasión
Radiaciones

Los factores ambientales también influyen en la composición del factor humectante natural. Por ejemplo, la disminución de la humedad atmosférica produce una reduc-



ción de la generación de aminoácidos libres en el estrato córneo y disminuye el grado de humedad de la piel<sup>13</sup>. La reducción de los lípidos intercelulares y del factor humidificante natural que tiene lugar en la xerosis o piel seca es el producto, pero también sería la causa, de una diferenciación epidérmica anormal. De hecho, la alteración de la diferenciación epidérmica perpetúa el fenómeno de la sequedad cutánea. Como se ha comentado previamente, la respuesta a la alteración de la función barrera consiste en la activación de una respuesta metabólica con el fin de recuperar la homeostasis epitelial y normalizar la diferenciación corneocitaria. La respuesta principal consiste en un aumento de la biosíntesis de los lípidos, como son el colesterol, las ceramidas y los ácidos grasos. Las alteraciones leves de la función barrera suelen quedar circunscritas a la epidermis superficial, pero los daños repetidos o graves producen una respuesta inflamatoria que involucra las capas epidérmicas más profundas y hasta el endotelio<sup>14,15</sup>. Estos fenómenos mantienen una queratinización anómala y cierran un círculo vicioso que perpetúa las lesiones.

En la tabla 3 se resumen los factores que actúan como precipitantes de la xerosis.

## Entidades y enfermedades cutáneas que cursan con xerosis o piel seca

La piel seca suele ser el resultado de la acción de diversos factores etiológicos, entre los cuales destacan la genética, las causas metabólicas o los desencadenantes ambientales. Entre las entidades cutáneas que pueden cursar con piel seca destacan las que se comentan a continuación.

### Xerosis invernal

El clima frío y la disminución de la humedad ambiental que se producen durante la temporada invernal se relacionan con una reducción de la hidratación cutánea<sup>16,17</sup>. La denominada «xerosis del invierno» se agrava con la presencia del aire cálido y seco que producen los sistemas modernos de calefacción central<sup>2</sup>.

### Piel senil

Se estima que la xerosis o piel seca generalizada o difusa afecta al 75 % de los individuos mayores de 75 años y que es la causa más frecuente de prurito. En el anciano la sequedad suele apreciarse en primer lugar en las extremidades inferiores, pudiéndose extender por el resto de la superficie corporal. Es frecuente que el prurito empeore por la noche, después de baños calientes, por cambios de temperatura, por una disminución de la humedad ambiental o por el

uso de productos muy detergentes. Son varias las causas implicadas en la xerosis senil, aunque el punto en común de todas ellas es una tasa de proliferación epidérmica inferior a la de la piel normal<sup>18</sup>. El envejecimiento de la piel se asocia con distintos cambios fisiológicos que pueden contribuir a la aparición de la xerosis. Las alteraciones del contenido de colágeno propias de la senilidad dan lugar a una pérdida de la elasticidad cutánea que potencia la sensación de sequedad. La disminución de los andrógenos gonadales y adrenales produce una reducción en la síntesis de sebo y ceramidas cutáneas. La filagrina, la proteína de la cual deriva el factor humidificante natural, también está disminuida en la piel senil<sup>2</sup>.

### Dermatitis atópica

La dermatitis atópica es una dermatosis inflamatoria crónica que cursa con brotes de eccema recurrente bilateral y simétrico en los pliegues de flexión y es muy pruriginosa. Se trata de un trastorno de naturaleza multifactorial consecuencia de alteraciones genéticas que condicionan, entre otras cosas, un desequilibrio inmunológico. Inicialmente se caracteriza por xerosis o piel seca y por un intenso prurito. El componente genético aislado es insuficiente para ocasionar la clínica característica y requiere la exposición del individuo predispuesto a determinados antígenos ambientales que favorecen la ruptura de su barrera cutánea y la expresión de la enfermedad<sup>19</sup>. Los pacientes suelen tener una historia personal o familiar de procesos inmunológicos relacionados con la inmunoglobulina E. La piel de los pacientes con eccema atópico se caracteriza por un descenso de la cantidad de ceramidas<sup>2</sup>, aumento de la pérdida del agua transepidermica<sup>20</sup> y una disminución de la capacidad de fijación del agua<sup>21</sup>. Asimismo, se ha observado que la piel sana del paciente con dermatitis atópica muestra unos niveles deficitarios de ceramidas 1 y 3, rica en ácidos grasos poliinsaturados —especialmente en ácido linoleico—. Recientemente se ha comprobado que la predisposición genética de la atopia favorece una mayor expresión de la enzima quimotriptica del estrato córneo, hecho que conduce a una alteración de la barrera por una corneodesmólisis prematura. El uso de detergentes o la aplicación de corticoides tópicos aumenta la expresión de esta proteasa y facilita la cronificación del trastorno<sup>19</sup>.

### Ictiosis

Las ictiosis son un grupo de genodermatosis cuya característica común es la xerosis debida a defectos en la formación y conservación de la barrera córnea. En la ictiosis vulgar se produce una alteración en la formación de los gránulos de queratohialina y, en consecuencia, de filagrina.

Esto provoca la formación de un estrato córneo privado de muchos de los componentes del factor humidificante natural. Debido a la fijación defectuosa del agua en el estrato córneo, y también a alteraciones del pH cutáneo, se produce una corneodesmólisis deficiente, por lo que la descamación se ve visiblemente alterada. La ictiosis recesiva ligada al cromosoma X se caracteriza por la presencia de grandes escamas, secundaria a un déficit de la enzima esteroide sulfatasa<sup>22</sup>, que da lugar a un cúmulo de colesterol sulfato y a una disminución de la concentración de colesterol córneo. Esto conlleva una alteración del perfil lipídico intercorneocitario y a un aumento de su cohesión. El colesterol sulfato acumulado inhibe algunas de las proteasas implicadas en la descamación<sup>23</sup> y contribuye a la retención anormal de corneodesmosomas.

### Eccema irritativo de las manos

Se trata de una dermatitis causada por el contacto con sustancias exógenas irritantes para la piel. Aunque este eccema puede aparecer en cualquier individuo, es más frecuente en aquellos que tienen la función de barrera epidérmica alterada como son los sujetos de constitución atópica o aquellos que realizan trabajos húmedos. Habitualmente se observa xerosis, descamación y fisuración en las palmas de estos pacientes<sup>24</sup>. El tratamiento del eccema irritativo de las manos es muy difícil y requiere evitar el contacto con las sustancias irritantes. Se hace también imprescindible la hidratación constante de las manos con cremas emolientes apropiadas.

### Tratamiento tópico de la piel seca

La base del tratamiento de la xerosis o piel seca consiste en la rehidratación epidérmica, restaurando la barrera mediante la aplicación de lípidos similares en composición y cantidad a los presentes en la piel de forma fisiológica.

### Cuidados generales

Existen una serie de consejos que deben tenerse en cuenta para ofrecer a la piel un cuidado adecuado. Además de con una higiene correcta, el estado de la piel se relaciona con la alimentación y el ejercicio físico. Se recomienda mantener una dieta equilibrada y variada, garantizando un aporte nutricional que permita el mantenimiento de la homeostasis epidérmica. De hecho, pequeñas carencias nutricionales son capaces de provocar inicialmente piel xerótica (por ejemplo, síndrome por déficit de ácidos grasos esenciales). El ejercicio físico es un factor que estimula la circulación sanguínea y aumenta el aporte de nutrientes y de oxígeno

**Tabla 4.** Recomendaciones generales para el cuidado de la piel y mantenimiento de la hidratación cutánea

Beber agua en cantidad suficiente
Seguir una alimentación equilibrada y variada garantizando el consumo de frutas y verduras
Evitar el consumo de alcohol, tabaco y la fotoexposición
Hacer ejercicio regular moderado
Utilizar jabones para la higiene diaria con humectantes y pH ácido

a los queratinocitos. Además, favorece la regeneración epitelial, fortalece el tejido conectivo y aumenta la producción de colágeno. El aumento de la transpiración que se produce durante el ejercicio incrementa la eliminación de sustancias de desecho cutáneas. La barrera cutánea es susceptible a los efectos nocivos de los agentes que aceleran el envejecimiento cutáneo como el tabaco<sup>2</sup>, el alcohol y la fotoexposición. La nicotina provoca la contracción de los capilares sanguíneos, disminuyendo el flujo de sangre y provocando la acumulación de sustancias nocivas en la piel. En este sentido es recomendable suspender el consumo de tabaco y alcohol y minimizar la exposición solar. En la tabla 4 se resumen los cuidados generales de la piel.

### Cuidados específicos

En el cuidado de la piel seca se deben tener en cuenta otros hábitos que permitirán aumentar el rendimiento de los tratamientos tópicos. Es recomendable que los baños sean templados y de corta duración, evitando la fricción con esponjas y el uso de jabones irritantes. Una vez finalizado el aseo es útil la aplicación inmediata de un aceite o crema hidratante que impida la evaporación transcutánea de agua, consecuencia del contraste de temperatura. Muchas lociones humectantes deben aplicarse con la piel húmeda, por lo que no debería utilizarse la toalla en el secado, ya que aumenta la pérdida de los lípidos intercelulares e impide la reconstitución equilibrada de la piel. No se recomienda la aplicación de colonias, ungüentos o lociones perfumadas (especialmente si contienen alcohol) por reseca el estrato córneo. Otras recomendaciones incluyen la utilización de prendas suaves, preferentemente de tejidos naturales como el algodón, que impidan cualquier fricción que pueda empeorar la xerosis. Los detergentes y suavizantes para la colada deberían ser poco agresivos para la piel, escogiendo preferentemente aquellos en los cuales se asegure la tolerancia cutánea<sup>2</sup>. La ropa ajustada puede empeorar la xerosis, por combinar una agresión física (roce) con la compresión, que puede limitar la circulación sanguínea y, en consecuencia, el correcto aporte de oxígeno y nutrientes a

**Tabla 5.** Recomendaciones específicas para combatir la xerosis

Tras el baño con agua templada, aplicar de forma inmediata productos que eviten la evaporación del agua contenida en la piel
Evitar la fricción de la piel con esponjas o guantes de baño
Utilizar jabones específicos que no resulten irritantes
No usar lociones, colonias, perfumes o similares con contenido alcohólico
Utilizar prendas suaves en contacto con la piel, preferentemente de algodón
Evitar llevar prendas muy ajustadas

la piel. En la tabla 5 se detallan las recomendaciones específicas para combatir la xerosis.

## Tratamiento tópico

Además de los cuidados dirigidos a mantener las mejores condiciones de la piel, en la xerosis es beneficioso aplicar tópicamente aquellos componentes que son necesarios para restablecer la diferenciación epidérmica normal. Actualmente se defiende la aplicación de principios activos que penetren rápidamente en la piel y actúen en el interior de la epidermis con el objetivo de estimular las vías de producción de lípidos intercorneocitarios. Este enfoque «de dentro hacia fuera», en contraposición al tradicional «de fuera hacia dentro» conlleva al parecer una mayor eficacia en los resultados terapéuticos<sup>2</sup>. Los preparados tópicos diseñados para el tratamiento de la piel seca son sustancias emolientes o hidratantes que se presentan en forma de leches o cremas, es decir, emulsiones O/A (mayor concentración de aceite que de agua) o A/O (mayor concentración de agua que de aceite). El tratamiento tópico pretende los siguientes objetivos:

### Recomposición de la cobertura lipídica

Los lípidos son el componente esencial de las formulaciones para el tratamiento de la piel seca. La reconstrucción de una barrera lipídica no se consigue con la aportación exclusiva de agua, sino que deben ofrecerse los lípidos fisiológicos naturales (colesterol, ceramidas y ácidos grasos)<sup>2</sup>. Los lípidos no fisiológicos no son recomendables, ya que no consiguen la reconstitución de la bicapa grasa fisiológica<sup>2,25</sup>. Los componentes lipídicos más abundantes en la epidermis corresponden a las ceramidas (50%) y a los derivados del colesterol (25%). Los lípidos fisiológicos presentan mejores características frente a los no naturales: no

son oclusivos, tienen mejor poder de penetración en el estrato córneo, suponen una mejor aceptación por parte de los pacientes por sus características naturales y restauran la diferenciación epidérmica. Por estos motivos los lípidos fisiológicos como las ceramidas actúan como elementos estructurales de la barrera cutánea y median los estímulos para la reparación epidérmica<sup>2</sup>.

### Aporte y mantenimiento del agua intracórnea

Debemos distinguir entre moléculas «humectantes» e «hidratantes». Se entiende por humectante aquella sustancia que retiene y atrae agua<sup>2</sup>, con un papel pasivo ejercido desde el exterior. Una sustancia hidratante es aquella que aporta y restaura el agua de la piel con un papel activo. Generalmente, los humectantes están compuestos por un agente higroscópico como la glicerina o el propilenglicol, y los hidratantes contienen principios activos complejos o asociaciones especiales de aminoácidos. La incorporación de un humectante como el glicerol o la urea entre los componentes de un tratamiento tópico para la piel seca representa un criterio avalado por la evidencia científica, ya que tienen la capacidad de corregir los defectos de la elasticidad cutánea y de la función de barrera no relacionados con la pérdida de lípidos<sup>2,26</sup>. El glicerol tiene un papel primordial en el mantenimiento de la hidratación córnea: la alteración de la aquaporina-3, un transportador epidérmico de agua/glicerol, conduce a un descenso de la hidratación y a la pérdida de la elasticidad de la piel que sólo puede corregirse con la aplicación tópica de glicerol<sup>2</sup>. Por este motivo se recomienda que los preparados hidratantes tópicos contengan esta sustancia.

### Alivio del prurito

La sensación de picor estimula la necesidad del rascado, que representa una agresión física para la piel con la consecuente destrucción de la lámina lipídica epitelial. La desaparición del rascado reduce la lesión epidérmica y restablece la diferenciación epidérmica<sup>2</sup>. La aplicación de ciertos agentes naturales como la glicina bloquea la liberación de histamina de los mastocitos y facilita la ruptura del círculo de prurito-rascado-lesión epidérmica<sup>2</sup>. En concreto la glicina presenta capacidad para bloquear la liberación de histamina por parte de los mastocitos<sup>27</sup>, con lo que interfiere en la liberación de mediadores del fenómeno inflamatorio-pruriginoso. Existen otros productos utilizados como antipruriginosos, entre los cuales destacan los corticosteroides. Los preparados corticosteroideos tópicos ejercen un efecto indirecto sobre el prurito, ya que mejoran el estado de la piel, sobre todo en los casos en los que se añade un proceso inflamatorio como el eccema. Sin embargo, es importante conocer que el uso continuado de corticoides tó-



picos puede producir como efecto secundario indeseado una atrofia dérmica<sup>8</sup>.

## Restauración de la capa córnea

Considerando que la piel y sus distintas capas son estructuras en permanente renovación, ante la xerosis, resulta adecuado aportar componentes que estimulen y aceleren el proceso de regeneración de las células epidérmicas, como el dexpanthenol. Esta molécula aumenta la proliferación y la migración fibroblásticas y estimula la síntesis proteica intracelular<sup>2</sup>. Por su parte, los hidroxiácidos facilitan la descamación córnea y mejoran la biosíntesis lipídica<sup>8</sup>.

## Principios activos tópicos para el tratamiento de la xerosis

Los preparados tópicos para la piel seca deben contener moléculas que activen el proceso de regeneración epidérmica y que permitan la restauración del contenido lipídico córneo. En la tabla 6 se detallan los principales principios activos que se requieren en la formulación de un preparado tópico hidratante y su principal acción<sup>2</sup>. Es fundamental escoger el tipo de excipiente más adecuado en función del área cutánea donde se aplicará el preparado (tabla 7)<sup>2</sup>. La formulación ideal debería contener lípidos fisiológicos (ceramidas, colesterol), un humectante fisiológico (glicerol), un antipruriginoso (glicerol) y un potenciador de la diferenciación epidérmica (dexpanthenol)<sup>2</sup>.

## Humectantes

Los humectantes son elementos de naturaleza oleosa que actúan pasivamente impidiendo la pérdida excesiva de agua sin interferir con los procesos metabólicos de la piel. En función de su naturaleza química existen diferentes tipos: hidrocarburos, aceites y alcoholes grasos, sustancias coloidales y siliconas (tabla 8).

## Hidratantes

Las sustancias hidratantes ejercen un papel activo en el proceso de mantenimiento del equilibrio acuoso del estrato córneo y se detallan en la tabla 8.

## Agentes relipidizantes activos

Aportan los elementos necesarios para equilibrar la composición de las láminas lipídicas interlaminares, que en la

**Tabla 6.** Acción de los principales principios activos a incluir en un preparado tópico para la piel seca

Principio activo	Acción
Lípidos	Sustitutivos de los lípidos cutáneos naturales perdidos
Lípidos fisiológicos	Diferenciación epidérmica y restauración de los elementos estructurales del estrato córneo. Señalización para la reconstrucción epidérmica
Hidratantes y humectantes	Equilibrar el contenido de agua y restablecer la función barrera del estrato córneo
Antipruriginosos	Interrumpir el círculo prurito-rascado
Otros (por ejemplo dexpanthenol)	Proliferación y migración fibroblásticas, síntesis proteica intracelular, diferenciación epidérmica

**Tabla 7.** Características del preparado hidratante en función de la necesidad

Condición/área	Preparado recomendado
Área facial	Crema rica en agua
Extremidades y pliegues	Pomada rica en lípidos
Eccema agudo	Crema rica en agua, soluciones
Eccema crónico	Pomadas y pastas ricas en lípidos
Época estival	Crema rica en agua
Invierno	Pomada rica en lípidos

piel seca presentan menos ácidos grasos y una desproporción de ceramidas (tabla 8).

## Promotores de la diferenciación epidérmica

En las formulaciones tópicos para la piel seca puede incluirse un principio activo que estimule la proliferación celular y la síntesis de lípidos. Un componente de estas características es el dexpanthenol, precursor del ácido pantoténico, elemento constitutivo de la coenzima A<sup>2</sup>. Se ha observado que el ácido pantoténico aumenta la proliferación y la migración de los fibroblastos<sup>28</sup> y estimula la síntesis proteica intracelular<sup>29</sup>. El dexpanthenol se ha utilizado desde hace tiempo para potenciar la función de barrera de la piel en distintas situaciones como en la regeneración tras la extracción de injertos cutáneos o tras la irradiación con rayos X<sup>30</sup>.

**Tabla 8.** Sustancias presentes en los preparados tópicos para el tratamiento de la xerosis

<i>Tipo</i>	<i>Compuesto</i>	<i>Característica</i>
Humectantes	Hidrocarburos	Son aceites minerales, como la parafina y la vaselina
	Aceites y alcoholes grasos	
	Sustancias coloidales	Algunos son higroscópicos, como los derivados celulósicos (etil-celulosa), los polímeros naturales (goma xantán, gelatina) o los sintéticos (carbopol)
	Siliconas	No desprenden olor fuerte
		No son comedogénicas
Excelente tolerabilidad		
	Permiten formulación sin grasa	
Hidratantes	Poliol	Elevado poder hidratante
		Reconstituyen la flexibilidad córnea
		Impiden la cristalización de los lípidos
		Favorecen la corneodesmólisis
		Ejemplos: glicerol, sorbitol, propilenglicol
	Urea	Componente del factor de hidratación natural
		Alto poder higroscópico y exfoliante
	Factor de hidratación natural reconstituido	Mezcla de aminoácidos, lactato de sodio, ácido láctico, citratos y otros
		Se fija a capas superiores córneas con acción hidratante similar al factor de hidratación natural
	Ácido hialurónico	Permite generar una capa barrera
	Elevado poder hidratante de la capa córnea	
	Restaura la elasticidad y la flexibilidad cutáneas	
	Elevada tolerabilidad cutánea	
Activos relipidizantes	Ceramidas	Facilitan la diferenciación epidérmica restableciendo los lípidos celulares
	Colesterol	Asegura la disponibilidad de este lípido natural del estrato córneo para su regeneración y la diferenciación epidérmica
	Ácidos grasos esenciales	Proporcionan consistencia y cohesión córneas
		Actividad antiinflamatoria, inmunógena y antimicrobiana
		Principales: ácido linoleico, gamma-linoleico y araquidónico
	Se localizan en aceites de origen vegetal (onagra, karité, yoyoba, borraja, oliva o germen de trigo y girasol)	
Otros principios activos	Avena	Composición compleja: muy rica en agua, proteínas, glúcidos, lípidos, sales minerales y vitaminas
		Capacidad hidratante, reestructurante, antipruriginosa y antiinflamatoria
		Mejora la compatibilidad entre los componentes del preparado
	Alantoína	Suavizante, hidratante y queratoplástica
	Alfa-bisabolol	Antiinflamatorio, emoliente y bactericida
	Aloe vera	Calmante y emoliente
	Ácido glicirrético	Antiinflamatorio y emoliente

## Otros principios activos

En la tabla 8 se detallan otros elementos con un papel activo en la recomposición del estrato córneo xerótico.

## Conclusión

La piel seca o xerosis es un trastorno que se presenta con una frecuencia elevada en la población general. Pese a que ciertas enfermedades como la dermatitis atópica son factores predisponentes, la xerosis puede aparecer en individuos sanos cuando coinciden varios factores predisponentes, especialmente en la edad avanzada. La fisiopatología de este proceso es compleja, y destaca como factor etiológico una diferenciación epidérmica alterada que conduce a un desequilibrio del contenido de agua en el estrato córneo y a una disfunción de la barrera epidérmica. La lesión producida en la epidermis ocasiona prurito y rascado, que aumenta la desestructuración córnea y cierra el círculo que perpetúa el daño cutáneo. Los últimos avances en el conocimiento de la función y el metabolismo de la piel permiten defender un enfoque terapéutico de la xerosis de «dentro hacia fuera», en contraposición al esquema clásico de abordaje terapéutico. Este nuevo enfoque considera la piel como un órgano activo que precisa los nutrientes necesarios para asegurar la diferenciación epidérmica. Esto ha permitido reevaluar los aspectos esenciales del tratamiento tópico para la xerosis, y ha servido para modificar algunos aspectos de la composición de los preparados aplicados. Para el tratamiento de la piel seca, además de los cuidados generales, se considera prioritaria la aplicación tópica de preparados que contengan los elementos necesarios para la restauración de la barrera epidérmica. Los preparados hidratantes más recomendables debieran contener lípidos fisiológicos y otras sustancias que faciliten la restauración de la bicapa lipídica intercelular y la diferenciación queratinocitaria.

### Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Burdette-Taylor SR. Eczema, ichthyosis, psoriasis: conditions of cornification. *Ostomy Wound Manage* 1995;41:36-8.
- Proksch E, Lachapelle JM. The management of dry skin with topical emollients—recent perspectives. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2005;3:768-74.
- Feingold KR, Mao-Quian M, Menon GK, Cho SS, Brown BE, Elias PM. Cholesterol synthesis is required for cutaneous barrier function in mice. *J Clin Invest*. 1990;86:1738-45.
- Grubauer G, Feingold KR, Harris RM, Elias PM. Lipid content and lipid type as determinants of the epidermal permeability barrier. *J Lipid Res*. 1989;30:89-96.
- Elias PM. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol*. 2005;125:183-200.
- Nakagawa N, Sakai S, Matsumoto M, Yamada K, Nagano M, Yuki T, et al. Relationship between NMF (lactate and potassium) content and the physical properties of the stratum corneum in healthy subjects. *J Invest Dermatol*. 2004;122:755-63.
- Clark C. How to choose a suitable emollient. *Pharm J*. 2004;273:351-3.
- Rawlings AV, Matts PJ. Stratum corneum moisturization at the molecular level: an update in relation to the dry skin cycle. *J Invest Dermatol*. 2005;124:1099-110.
- Rycroft RJG. Low humidity and microtrauma. *Am J Ind Med*. 1985;8:371-3.
- Di Nardo A, Werz P, Giannetti A, Deidenari S. Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol*. 1998;78:27-30.
- Morar N, Cookson WO, Harper JI, Moffatt MF. Filaggrin mutations in children with severe atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2007;127:1667-72.
- Takahashi M, Tezuka T. The content of free amino acids in the stratum corneum is increased in senile xerosis. *Arch Dermatol Res*. 2004;295:448-52.
- Katagiri C, Sato J, Nomura J, Denda M. Changes in environmental humidity affect the water-holding property of the stratum corneum and its free amino acid content, and the expression of the filaggrin in the epidermis of hairless mice. *J Dermatol Sci*. 2003;31:29-35.
- Elias PM, Ansel JC, Woods LD, Feingold KR. Signaling networks in barrier homeostasis: the mystery widens. *Arch Dermatol*. 1996;132:1505-6.
- Elias PM, Woods LD, Feingold KR. Epidermal pathogenesis of inflammatory dermatoses. *Am J Contact Dermat*. 1999;10:119-26.
- Rycroft PJG, Smith WDL. Low humidity occupational dermatoses. *Contact Dermatitis*. 1980;6:488-92.
- Agner T, Serup J. Seasonal variation of skin resistance to irritants. *Br J Dermatol*. 1989;121:323-8.
- Engelke M, Jensen JM, Ekanayake-Mudiyanselage S, Proksch E. Effects of xerosis and ageing on epidermal proliferation and differentiation. *Br J Dermatol*. 1997;137:219-25.
- Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, Ferguson A, Moustafa M, MacGowan A, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:3-21.
- Werner Y, Lindberg M. Transepidermal water loss in dry and clinically normal skin in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1985;65:102-5.
- Thune P. Evaluation of the hydration and water binding capacity in atopic skin and so-called dry skin. *Acta Derm Venereol*. 1989;144 Suppl:133-5.
- Shapiro LJ, Weiss R, Webster, Frances JT. X-linked ichthyosis due to steroid sulphatase deficiency. *Lancet*. 1978;1:70-2.
- Sato J, Denda M, Nakinishi J, Nomura J, Koyama J. Cholesterol sulphate inhibits proteases that are involved in desquamation of stratum corneum. *J Invest Dermatol*. 1998;111:189-94.
- Ramírez C, Jacob SE. Dermatitis de manos. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:363-73.

25. Chamlin SL, Kao J, Freiden IJ, Sheu MY, Fowler AJ, Fluhr JW, et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:198-208.
26. Hara M, Verkman AS. Glycerol replacement corrects defective skin hydration, elasticity and barrier function in aquaporin-3-deficient mice. *PNAS.* 2003;100:7360-5.
27. Paubert-Braquet M, Lefrançois G, Picquot S. Etude in vitro du pouvoir antiprurigineux du glycolle: effet sur la dégranulation des mastocytes. *Thérapeutique.* 1992;95:2-3.
28. Weimann BI, Hermann D. Studies on wound healing: effects of calcium pantothenate on the migration, proliferation and protein synthesis of human dermal fibroblasts in culture. *Int J Vitam Nutr Res.* 1999;69:113-9.
29. Lacroix B, Didier E, Grenier JF. Effects of pantothenic acid on fibroblastic cell cultures. *Res Exp Med.* 1988;188:391-6.
30. Girard P, Beraud A, Goujon C. Effect of bepanthen ointment on the graft-donor site wound-healing model: double-blind biometrological and clinical study, with assessment by the patient versus the vehicle. *Nouv Dermatol.* 1998;17:559-70.