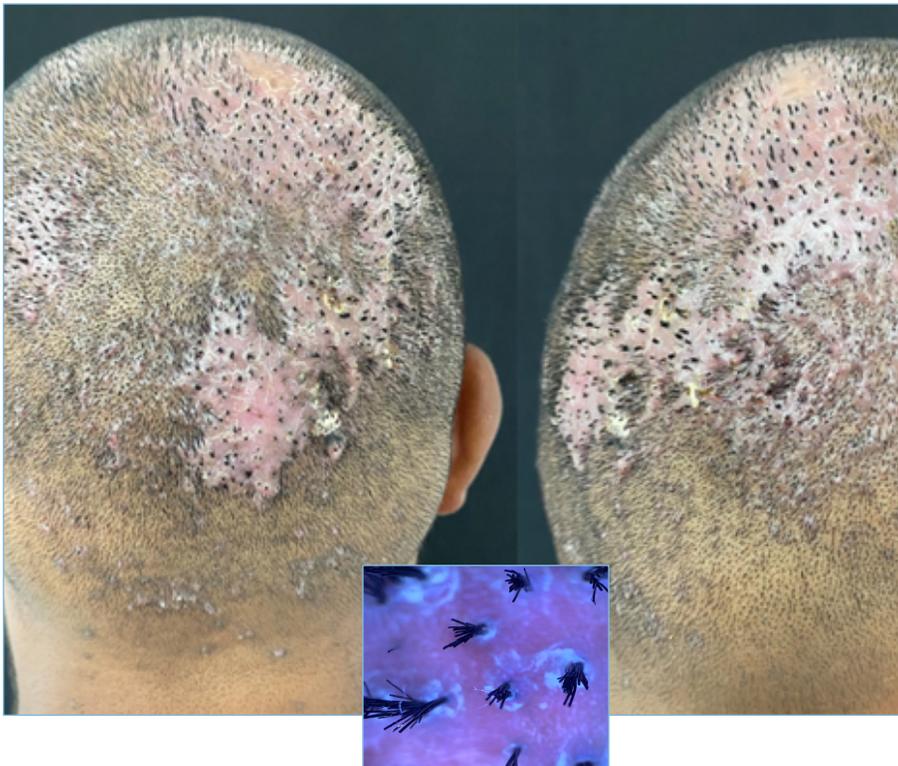


Dermatología Venezolana

ISSN 0011-9067 o Depósito Legal pp. /6-1398

Espectro fenotípico de foliculitis decalvante y liquen plano pilaris:



EDITORIAL

Comités Editoriales en el siglo XXI y sus retos

La Psicodermatosis y los dermatólogos en el siglo XXI

Actualización en fotodepilación

Antioxidantes como compuestos quimiopreventivos del cáncer cutáneo

Acné e hirsutismo: evaluación y manejo

Receptor de Aril Hidrocarburos: el sensor epitelial clave en la homeostasis cutánea y su influencia en enfermedades de la piel.

Macrófagos: viejos conocidos con nueva vestimenta

Tricobacteriosis (tricomiosis): una patología infrecuente de localización inusual

TODA DOCUMENTACIÓN RECIBIDA SERÁ REVISADA Y APROBADA POR EL EDITOR Y EL EQUIPO EDITORIAL SEGÚN LAS PAUTAS DE LA TEMÁTICA O SECCIÓN DE LA REVISTA. UNA VEZ EVALUADA EL AUTOR SERÁ NOTIFICADO SI EL DOCUMENTO NO CUMPLE CON LOS REQUERIMIENTOS DE PUBLICACION O SI ES ACEPTADO PARA INICIAR EL PROCESO DE ARBITRAJE.

IMPORTANTE: todos los trabajos, ya sean tesis, trabajos presentados en congresos, monografías, entre otros **DEBEN ADAPTARSE A LAS NORMAS DE PUBLICACION DE ARTÍCULOS CIENTÍFICOS**, cada revista posee sus normativas, el no adaptar el manuscrito es motivo para rechazar el trabajo.

NO ENVIE UN TRABAJO SIN LA ADAPTACION PREVIA SEGÚN LAS NORMAS PARA PUBLICACIÓN.

Cada sección posee reglas generales y específicas.

REQUERIMIENTOS GENERALES DE LA REVISTA DERMATOLOGÍA VENEZOLANA:

Para recepción de documentos

Todo autor que desee publicar en la DV puede registrarse siguiendo las indicaciones que aparecen en el menú "Registrar" al inicio de la página <http://revista.svderma.org/index.php/ojs/index>.

• **Para enviar su trabajo puede realizarlo por dos modalidades:**

1. Una vez creado su usuario y registrado en <http://revista.svderma.org>, puede cargar los archivos correspondientes a manuscrito, carta de compromiso, imágenes y cualquier otro archivo que sea necesario.

2. Puede enviar los archivos (manuscrito, carta de compromiso e imágenes) por la dirección de correo electrónico editor.revista@gmail.com

• Los autores **DEBEN ENVIAR UNA CARTA DE COMPROMISO, SIN EXCEPCION**, dirigida al Editor en la que solicitan la revisión del documento y declaran que el trabajo enviado es de su autoría, es original y que no ha sido ni está en proceso de publicación en otra revista, firmado por el 100% de los autores. Dicha carta debe incluir nombre y apellido, correo electrónico, ORCID y teléfono de todos los autores e indicar un autor de correspondencia con el cual la revista se comunicará.

Además, deberán indicar si ha sido presentado en congresos, si se ha usado como trabajo de grado o ascenso, si ha sido premiado, postulado o parte de una clase magistral. Este documento se enviará a través de este sistema, como fichero adicional o como documento adjunto al correo señalado.

• El manuscrito y la carta de compromiso se **DEBERÁ ENVIAR EN FORMATO MICROSOFT WORD**, no PDF ni en ningún otro formato.

• Las imágenes, cuadros, tablas y figuras en general se presentarán en el manuscrito, **Y DEBERAN SER ENVIADAS DE FORMA INDIVIDUAL EN FORMATO PNG COMO DOCUMENTOS ADJUNTOS**, las fotografías no deberán ser modificadas.

• El autor deberá entender que la publicación es sin fin comercial alguno, y que la publicación no puede referir a publicidad o patrocinio de medicamento comercial (ir a la sección conflicto de intereses).

Para aceptación del documento:

La revista se rige por las Normas de Vancouver, de acuerdo con los requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a Revistas Biomédicas, según el Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas, para mayor información ingrese en www.icmje.org.

Hacemos algunas recomendaciones específicas para la estructura de los textos:

• **El título** del trabajo deberá ser conciso, preciso, y no prestarse a interpretaciones. Debe estar en español y en inglés.

• **Los nombres y apellidos de los autores deben estar completos**, e irán colocado primero el **NOMBRE SEGUIDO DEL APELLIDO** de cada autor, si se colocan ambos apellidos, éstos deberán separarse por un guion, pues así será registrado en el buscador.

Cada autor deberá seguirle el número arábigo en superíndice (1) el cual debe corresponder con el más alto grado académico que ostenta cada autor y el lugar actual donde desempeña sus tareas. **Deberá incluir el nombre del departamento o instituciones** a quienes se les atribuye el trabajo, incluyendo ciudad y país.

Cada autor deberá acompañarse con su respectivo ORCID (Open Researcher and Contribution ID), el cual puede adquirir registrándose <https://orcid.org/register>

• **EL DOCUMENTO DEBERÁ AJUSTARSE EN RELACIÓN A CANTIDAD DE PALABRAS DE ACUERDO A LA SECCIÓN DE LA REVISTA.**

Debe incluir los siguientes apartados en el orden indicado:

RESUMEN

Debe ir en español y en inglés, el mismo debe dar una idea acabada de lo que plantea el trabajo y los resultados obtenidos.

Debe contener una **breve introducción** que describa el estado actual del conocimiento; **objetivos; métodos; resultados y conclusiones** bien específicas. **NO COLOCAR NÚMEROS DE REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**

AL FINAL COLOCAR COMO MÍNIMO 5 PALABRAS CLAVE O DESCRIPTORES;

Cada sección de la revista presenta normas específicas de publicación, se recomienda revisar la sección en la que está interesado en publicar.

Las abreviaturas deben aclararse, aunque se recomienda utilizarlas lo mínimo necesario.

REFERENCIAS

Las referencias serán individualizadas e identificadas por **NÚMEROS ARÁBIGOS, SIN PARÉNTESIS, ORDENADAS SEGÚN SU APARICIÓN EN EL TEXTO.**

La lista de referencias bibliográficas llevará por título "**REFERENCIAS**" **no se utilizarán los términos REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS NI BIBLIOGRAFÍA** y su ordenamiento será según el orden de aparición en el texto.

Las citas de los trabajos consultados seguirán los requisitos de uniformidad para manuscritos presentados en revistas Biomédicas, disponible en: www.ICMJE.org. No se aceptarán trabajos que no se ajusten a la norma.

Es norma de la revista que las referencias incluyan:

De ser posible, **UN MÍNIMO DE 20% DE LITERATURA NACIONAL (DE NO EXISTIR DEBE REFLEJARLO EN EL TEXTO).**

50% DE TODAS LAS REFERENCIAS DEBEN TENER MENOS DE 5 AÑOS DE PUBLICADAS Y NO INCLUIR MÁS DE 20% DE CONTENIDO PUBLICADO EN LIBROS.

Las referencias se colocarán dependiendo de la fuente consultada de la siguiente forma:

Se colocarán un máximo de **(Tres) 03 AUTORES**, y de ser más, los subsiguientes serán englobados bajo la denominación "**et al.**"

• **Si se trata de libros:**

Apellidos (s) del autor (es), inicial del nombre(s). Título del libro. Edición. Lugar de publicación (ciudad): casa editora; año. Página inicial y final de la referencia mencionada.

• **Si se trata de capítulo de un libro:**

Apellidos (s) del autor(es), inicial del nombre (s). Título del capítulo. Apellidos (s) del autor (es), inicial del nombre (s) del editor del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación (ciudad): casa editora; año. página inicial y final.

• **Si se trata de revistas o publicaciones periódicas:**

Apellidos (s) del autor(es), inicial del nombre(s). Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista. Año; volumen: páginas inicial y final.

•Si se trata de referencias Bibliográficas en páginas web:

Apellidos (s) del autor(es), inicial del nombre(s). Título del artículo. Nombre de la Página web. Disponible en: (el URL de la página web). Publicado: mes, día y año y colocar la fecha en que se consultó.

• Se podrán incluir agradecimientos, sólo a las personas o instituciones que han hecho contribuciones reales al estudio. Se colocarán al final del texto, antes de las referencias.

ILUSTRACIONES

Deben ser de buena calidad; con fondo blanco, en 300 ppp o dpi no menor de 18 cm por el lado más pequeño, guardado en **FORMATO JPG DE ALTA CALIDAD**. Se enviarán a través de este sistema como fichero adicional.

• Las fotografías de especímenes anatómicos, o las de lesiones o de personas, deberán tener suficiente nitidez como para identificar claramente todos los detalles importantes.

• Si usa fotografías de personas, trate de que ésta no sea identificable. Si esto no es posible, debe acompañarla de una autorización escrita correspondiente.

• Las leyendas de las ilustraciones deben ser mecanografiadas a doble espacio y usar el número que corresponde a cada ilustración identificando el nombre digital de la imagen.

• Cuando se usen símbolos y flechas, números o letras para identificar partes en las ilustraciones, identifíquelas y explíquelas claramente cada una en la leyenda. Si se trata de microfotografía, explique la escala e identifique el método de coloración.

REQUERIMIENTOS POR CATEGORÍAS:

REVISIONES

Artículos destinados a abordar en profundidad un tema dermatológico de interés práctico y conceptual, debe constituir fuente de referencia y tener un interés didáctico. Puede escribirse por invitación o ser sometido libremente por los autores. Debe tocar aspectos relacionados con la epidemiología y causas de las enfermedades cutáneas, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento, prevención y pronóstico, debe referirse a análisis críticos y sistemáticos de la literatura.

Requerimientos Específicos:

- Debe contener resumen en español e inglés máximo de 250 palabras.
- El texto no debe exceder de 5000 palabras.
- Debe contener: Introducción, desarrollo del tema y conclusiones. Se permite como máximo 10 ilustraciones y 60 referencias bibliográficas de acuerdo a las normas de referencias de Dermatología Venezolana.

ARTÍCULOS ORIGINALES

Son trabajos de investigación originales que incluyen estudios observacionales o de intervención tales como ensayos clínicos controlados y randomizados, estudios sobre diagnóstico, tratamiento, control y prevención de enfermedades dermatológicas, estudios con animales de experimentación.

Requerimientos Específicos:

- Debe contener resumen en español e inglés, **MÁXIMO 250 PALABRAS**, incluyendo breve introducción que describa el estado actual del conocimiento, objetivos, métodos, resultados y conclusiones bien específicas.
- El texto debe tener como **MÁXIMO 3500 PALABRAS**. Debe incluir los siguientes apartados: Introducción, materiales y métodos resultados, discusión y referencias bibliográficas siguiendo las normas establecidas por Dermatología Venezolana.
- El número de ilustraciones debe ser **MÁXIMO 10 QUE INCLUYAN FOTOGRAFÍAS, GRÁFICOS, FIGURAS ORIGINALES Y/O TABLAS** (ver indicaciones específicas), Máximo 55 referencias bibliográficas.

CASO CLÍNICO

Se deben describir uno o más casos interesantes justificando la razón por la cual se presenta, por ejemplo, que sea un caso raro, respuesta a un nuevo tratamiento, forma de presentación o evolución atípica, nueva enfermedad dermatológica, etc.

Requerimientos Específicos:

- Debe contener resumen en español e inglés, máximo de 130 palabras.
- El texto debe contener no más de 1200 palabras sin incluir las ilustraciones y las referencias bibliográficas. Este reporte debe incluir: introducción, reporte del caso, discusión, conclusiones y referencias bibliográficas.
- Debe colocar un máximo de 8 ilustraciones y 12 referencias bibliográficas según las normas de Dermatología Venezolana.

CUÁL ES SU DIAGNOSTICO

Se presentará un caso de difícil diagnóstico clínico, exponiéndolo a través de fotografía clínica, histopatología y exámenes paraclínicos pertinentes. Deberá formularse una pregunta a la cual se le dé el diagnóstico definitivo con evolución y revisión corta de la literatura sobre la patología presentada, con diagnósticos diferenciales según el caso. Debe tener un máximo de 5 autores.

Requerimientos Específicos:

- Debe incluir resumen en español e inglés, máximo 100 palabras.
- El reporte del caso debe poseer máximo 200 palabras.
- La discusión debe poseer un máximo 400 palabras.
- Debe contener no más de 10 referencias bibliográficas según las normas de Dermatología Venezolana.

DERMATOPATOLOGÍA

En esta sesión se incluirán artículos de importancia en dermatopatología.

Requerimientos Específicos:

- Incluye un resumen de no más de 150 palabras en español e inglés.
- El texto no debe exceder de 2500 palabras excluyendo figuras y referencias bibliográficas según las normas de Dermatología Venezolana.
- Se permiten un máximo de 8 fotografías o ilustraciones.

DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

De ser un trabajo inédito en esta área, las especificaciones serán las mismas que para los trabajos originales, si se trata de un caso clínico, revisar los requerimientos para casos clínicos.

DERMATOLOGÍA ESTÉTICA

De ser un trabajo inédito en esta área, las especificaciones serán las mismas que para los trabajos originales, si se trata de un caso clínico, revisar los requerimientos para casos clínicos.

OCASIONALES

Artículos de carácter no científico, escritos libres, entrevistas en los cuales se puede exponer los talentos más allá de la ciencia de médicos dermatólogos o de otras especialidades. Únicamente solicitados por el Editor.

NOTA IMPORTANTE: Al momento de enviar el manuscrito (incluidos los gráficos, fotos, tablas, según el orden que lleva en el trabajo), todas las fotografías, tablas, gráficos, mapas, etc, se deberán enviar, también, en archivo aparte con buena resolución, lo cual es necesario al momento de realizar el montaje definitivo, en caso de que el artículo sea aceptado para la publicación en la RDV, de igual forma se recuerda que se debe enviar dentro del manuscrito el resumen y las referencias del artículo para poder realizar la evaluación del mismo, y en archivo aparte la carta al editor.

CONTENIDO

EDITORES

| | |
|-------------------------|---|
| 2023- actualidad | María Alejandra Rodríguez de Segura |
| 2017-2022 | Ana María Sáenz |
| 2012-2016 | Olga Zerpa |
| 2008-2011 | Amalia Panzarelli |
| 2007-2008 | Félix Tapia y Jaime Piquero Casals |
| 2005-2006 | Paola Pasqualli y Miguel López |
| 2003-2004 | Margarita Oliver y Félix Tapia |
| 1999-2002 | Mauricio Gohman Yahr |
| 1997-1998 | Ricardo Pérez Alfonso |
| 1995-1996 | Antonio Rondón Lugo |
| 1992-1994 | Cornelio Arévalo |
| 1988-1991 | Cornelio Arévalo junto a Cruz Graterol, Jaime Piquero Martin, Antonio Rondón Lugo, José Sardi, sumándose en el 91 Oscar Reyes (padre) |
| 1986-1987 | Antonio Rondón Lugo, María Antonietta Mejía de Alejos, Edgar Rodríguez Vicentelli, Elizabeth Briceño Urdaneta y Elsy Yépez |
| 1985-1986 | Cruz Graterol Antonio Rondón Lugo, José Sardi Jaime Piquero Martin y Cornelio Arévalo |
| 1983-1984 | Cornelio Arévalo |
| 1981-1982 | Rafael Medina |
| 1980 | Cruz Graterol Roque y Jaime Piquero Martin |
| 1974-1979 | Rafael Medina |
| 1973 | Jacobo Obadía Serfaty y José R. Sardi |
| 1966-1972 | Rafael Medina |
| 1957-1965 | Luis Alberto Veluttini |

COMITÉ ASESOR EDITORIAL

ADRIANA CALEBOTTA
ADRIANA FALCO
ASTRID BRAZÓN
ELSY CAVALLERA
ELISA VILLASMIL
GUILLERMO TERÁN-ÁNGEL
INGRID RIVERA
JORGE VERA
JULIA ROTHE
MAIGUALIDA PÉREZ
MARÍA GABRIELA UZCÁTEGUI
ROSANELLY ROYÉ

EQUIPO EDITORIAL

Editor en Jefe: **María Alejandra Rodríguez de Segura**
Asistente de Edición: **María Eugenia Ortega Moreno**
Asistente General: **Darghyng Oryana Ríos**
Programación y soporte técnico: **José Hernández**

Comités Editoriales en el siglo XXI y sus retos

María Alejandra Rodríguez de Segura
Editor en Jefe Revista Dermatología Venezolana5

La Psicodermatosis y los dermatólogos en el siglo XXI

Rolando Hernández Pérez - Editor Invitado7

Actualización en fotodepilación

Ingrid Milena Rivera Pineda, Víctor Arturo Ollarves Ruíz,
Zulay Marcela Rivera Pineda9

Antioxidantes como compuestos quimiopreventivos del cáncer cutáneo

Franklin R. Vargas, Miguel D. León, Beatriz C. Angulo,
María G. Herrera, Emily C. Acevedo, Valery John22

Acné e hirsutismo: evaluación y manejo

María Gabriela González Vianello, Ana María Sáenz31

Receptor de Aril Hidrocarburos: el sensor epitelial clave en la homeostasis cutánea y su influencia en enfermedades de la piel.

Diana De Flammeneis, Orquídea L. Rodríguez,
María Cristina Di Prisco, José Angulo, Abril Sarmiento40

Macrófagos: viejos conocidos con nueva vestimenta

Oscar Reyes, Diana Flammeneis, Andrea Cachut,
María Chavez, Alejandra Almeida50

Tricobacteriosis (tricomicosis): una patología infrecuente de localización inusual

Luz Marina Aular-Machado, Arianny Silva-Sira,
Fernando Gómez-Daza56

Espectro fenotípico de foliculitis decalvante y liquen plano pilaris: reporte de un caso

María Gabriela González Vianello, Ana María Sáenz,
Elizabeth Ball60

CONTACTO:

Dirección: Av. Francisco de Miranda, Edificio Menegrande, Piso 6,
Ofi. 4-6. Caracas 1080

Telefono: +58 (212) 285.5284 Tel/Fax: 285.0896

E-mail: editor.revista@gmail.com

Página web: http://revista.svderma.org

Instagram: @dermatologiavene

Comités Editoriales en el siglo XXI y sus retos

DRA. MARÍA ALEJANDRA RODRÍGUEZ DE SEGURA  - Editor en Jefe Revista Dermatología Venezolana

<http://doi.org/10.70181/DV.2023.2.61.01>

Desde su creación en 1957 bajo la dirección del Dr. Luis Alberto Velutini la Revista Dermatología Venezolana ha tenido en sus comités editoriales a grandes dermatólogos. El siglo XXI empieza de la mano del maestro Dr. Mauricio Goihman como editor en jefe. En lo sucesivo cada equipo editorial ha enfrentado diferentes retos e incertidumbres en la conducción de la revista, los cuales se han visto plasmados en sus editoriales. Desde 2003 el Dr. Félix Tapia acompañado por los Dres. Margarita Oliver, Amalia Panzarelli, Ana María Sáenz y Miguel López realizaron la incorporación de fotos a color, la actualización del diseño de la revista y la creación de nuevas secciones.



En el año 2005 el equipo editorial conformado por los Dres. Paola Pasquali y Miguel López incorporaron las "Perlas Quirúrgicas" ampliando las secciones acordes al nuevo nombre de la sociedad como lo era Sociedad Venezolana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, así como el inicio de la digitalización de la revista. Durante esta gestión (2005-2006) los doctores Pasquali y López realizaron varios editoriales solicitando artículos para la revista y la importancia de nutrir este órgano de difusión de la sociedad, logrando su permanencia en el tiempo.

Los Dres. Amalia Panzarelli y Jaime Piquero Casals toman las riendas de la revista a partir del 2008 en búsqueda de mantener el nivel académico y cumplir con la periodicidad en su publicación fusionando 4 números en 2 ediciones en el 2009 y se coloca en Open Acces a través de www.svdcd.org. Este equipo fomenta la escritura de casos clínicos, detallando en sus editoriales las normas y los requisitos para su publicación.

En 2012 inicia la gestión de la Dra. Olga Zerpa donde ocurre un cambio importante para la divulgación del contenido de la revista pasando de formato impreso a uno mixto inicialmente y luego solo digital, con publicación semestral, incorporando la revista al sistema de gestión Open Journal System (OJS) y adoptando medidas de arbitraje con estándares internacionales de publicaciones biomédicas.

Desde el 2016 la Dra. Ana María Sáenz asume como editora en Jefe, batallando para mantener la periodicidad de la revista a pesar de transcurrir los años 2017-2023, los más convulsos en la historia reciente de Venezuela, no sólo en lo político, económico y social sino también la Pandemia del COVID-19 evento que produjo conmoción a nivel mundial y nacional. A pesar de lo anteriormente mencionado durante la gestión de la Dra. Sáenz se incorporaron nuevas secciones como Dermatología Pediátrica, Dermopatología, y Dermatología estética, completando así las competencias en la denominación actual de nuestra sociedad cuyo nombre cambio en 2013 a Sociedad Venezolana de Dermatología Medica, Quirúrgica y Estética (SVDMQE).

Médico dermatólogo
Ejercicio privado
E-mail:
mariarodriguezderma2099@gmail.com

La nueva junta directiva 2023-2025 presidida por la Dra. Ana María Sáez me ha concedido el honor de ser la nueva editora en jefe de la Revista Dermatología Venezolana, órgano oficial de divulgación de la SVDMQE. esta nueva responsabilidad la acepto con el compromiso de mantener y fortalecer los logros de los editores que me precedieron y realizar aquellos cambios y actualizaciones que los nuevos tiempos y tecnologías nos demanden. Es por ello que les he solicitado a editores anteriores formar parte del equipo editorial como lo son los Dres. Félix Tapia, Miguel López, Amalia Panzarelli y Olga Zerpa los cuales con su experiencia y sentido de pertenencia a la revista ayudaran a cumplir los objetivos trazados en esta gestión.

Nos hemos propuestos los siguientes objetivos:

1. Lograr estar en concordancia año de publicación y año calendario.
2. Cada artículo publicado tenga Digital Object Identifier (DOI) para facilitar su citación y búsqueda.
3. Dar reconocimiento a los árbitros que evalúan los diferentes trabajos de la revista, lo cual es una labor invaluable e indispensable para mantener los estándares internacionales de calidad de las revistas biomédicas.
4. Aumentar el número de árbitros mediante cursos de formación a los interesados a participar como tales en la revista, lo que nos permitirá mayor celeridad en el proceso de revisión por pares y disminuir los tiempos entre la recepción del trabajo y su publicación.
5. Buscar un formato más amigable para la visualización por medio de dispositivos móviles.
6. Incentivar a los dermatólogos a publicar acompañándolos en cada paso del proceso de publicación.
7. Crear una sección nueva en la revista como lo es Dermatoscopia, donde nuestros especialistas optimicen sus habilidades en esta herramienta diagnóstica no sólo en patologías neoplásicas sino inflamatorias e infecciosas.

Es para mi de vital importancia agradecer a la Lic. María Eugenia Ortega asistente editorial, Lic. Darghyng Ríos responsable de la diagramación y a Ingeniero José Hernández soporte tecnológico de la RDV, el acompañarnos en esta nueva responsabilidad, así como a aquellos patrocinantes que creen en la Revista y su futuro.

Para finalizar quisiera citar las palabras del maestro y ex editor de la revista Dr. Mauricio Gohiman en su editorial del año 2000.

“¿Adónde vamos? ¡A las estrellas! ¿Con quién vamos? Con el trabajo y con la ciencia “

Dra. María Alejandra Rodríguez de Segura
Editor en Jefe Revista Dermatología Venezolana

La Psicodermatosis y los dermatólogos en el siglo XXI

DR. ROLANDO HERNÁNDEZ PÉREZ  - Editor Invitado

<http://doi.org/10.70181/DV.2023.2.61.02>

El manejo de las psicodermatosis por el dermatólogo dotado del instrumental mínimo necesario para aplicar una evaluación clínica psicológica o psiquiátrica, constituye, desde mi experiencia una estrategia, hasta ahora, bastante eficaz en el tratamiento de las psicodermatosis.

La Psicología y la Psiquiatría desempeñan una función importante en el campo de la Dermatología, ya que contribuyen a comprender la influencia –favorable o negativa– que los aspectos psicológicos tienen en la enfermedad, la salud y el bienestar de las personas.

A continuación, referimos algunos puntos claves sobre la importancia de la Psicología y la Psiquiatría en la psicodermatosis:

1. En la salud mental: enfermedades como la depresión, la ansiedad, los trastornos obsesivos compulsivos, los trastornos de la personalidad y hasta las psicosis entre otros casos; tienen un impacto desfavorable en la vida de las personas con psicodermatosis, y afectan negativamente su salud integral.

Cuando el dermatólogo trabaja en equipo con el psicólogo o con el psiquiatra, profundizará en la causa de la enfermedad, obteniendo entonces un diagnóstico más completo; en consecuencia, prescribirá terapias farmacológicas más alineadas con su patología.

Además, contará con las técnicas psicológicas de intervención que contribuirán a mejorar la salud mental del paciente y con ello restituir el estado saludable de la piel.

Es tan alto y frecuente la presencia del factor psicológico y mental en los padecimientos de la piel que, los profesionales de estas tres especialidades (Dermatología, Psiquiatría y Psicología) pueden requerirse complementariamente para ajustar diagnósticos y tratamientos en sus respectivas especialidades.

2. Adherencia al tratamiento: el conocimiento psicológico por parte del dermatólogo, ayudará a mejorar la adherencia del paciente al tratamiento médico. Una vez que el facultativo maneja adecuadamente aspectos psicológicos y psiquiátricos puede inhibir el frecuente rechazo del paciente al tratamiento.

Por ejemplo, la falta de motivación, el miedo o la incomprensión de las instrucciones médicas por parte de los pacientes, serán tratadas con éxito por el dermatólogo mediante las nuevas estrategias y herramientas adquiridas para fomentar la participación activa y consciente del paciente en su propia sanación.

3. Manejo del estrés: las enfermedades cutáneas, especialmente en situaciones críticas y crónicas

Médico dermatólogo
Ejercicio privado
E-mail:
rolando.hernandez.perez@gmail.com

pueden generar altos niveles de estrés tanto en pacientes como en el entorno familiar, e incluso, en los mismos profesionales de la salud.

Los dermatólogos con formación en Psicología y/o Psiquiatría pueden facilitar a sus pacientes técnicas de afrontamiento y estrategias en el manejo del estrés, lo que contribuirá a mejorar la calidad de vida, el bienestar emocional y la salud general del paciente.

4. En enfermedades crónicas como la psoriasis, el lupus eritematoso, el liquen plano, el eccema atópico, la genodermatosis, entre otras, la Psicología desempeña un papel importante en el manejo de éstas. Por una parte, la Psicología ayuda a los pacientes a adaptarse emocionalmente y a afrontar los desafíos físicos, cognitivos y conductuales que surgen con estas enfermedades. Además, la Psicología puede brindar apoyo en la toma de decisiones relacionadas con el tratamiento y ofrecer estrategias para mejorar la calidad de vida.

5. Mejora de la comunicación médico-paciente: la Psicología permite mejorar la comunicación entre médicos y pacientes. Los psicólogos capacitan a los profesionales de la salud en habilidades de comunicación efectiva y empatía; asimismo, facilitan una mejor comprensión de las necesidades emocionales y psicológicas de los pacientes. Esto contribuye a una relación médico-paciente más sólida y a una mejor calidad de atención médica.

En resumen, la Psicología, desempeña un papel fundamental en la Dermatología al abordar los aspectos psicológicos relacionados con la enfermedad, la salud y el bienestar de las personas.

En consecuencia, cuando el dermatólogo trabaja en colaboración con profesionales de la Psicología y la Psiquiatría, dispondrá de mayores recursos terapéuticos para mejorar la calidad de vida de los pacientes, contribuir a un mejor manejo de las enfermedades, promover la adherencia al tratamiento y facilitar una comunicación efectiva entre médicos y paciente●

Actualización en fotodepilación

Ingrid Milena Rivera Pineda¹ , Víctor Arturo Ollarves Ruíz² , Zulay Marcela Rivera Pineda¹ 

<http://doi.org/10.70181/DV.2023.2.61.03>

Resumen:

En la dermatología actual el uso del láser se ha convertido en una herramienta adicional para el tratamiento de patologías cutáneas que tienen limitadas opciones de tratamiento. Cada día nuevos avances han revolucionado la creación de equipos láser que han permitido brindar alternativas terapéuticas ajustadas a las necesidades de cada individuo, por ello la eliminación del pelo corporal indeseado se ha convertido en una necesidad, no sólo por razones estéticas, sino por indicaciones médicas que ameritan la remoción a largo plazo del pelo en las áreas afectadas. En esta revisión basada en experiencias propias y de otros autores, ahondaremos en las generalidades de la depilación láser, así como en la morfología del pelo, la fisiología del folículo piloso y el mecanismo de depilación láser describiendo el término de fototermólisis selectiva, la optimización de la depilación, tipos de láser, además se señalarán las principales indicaciones médicas, las contraindicaciones, complicaciones y las nuevas tendencias en fotodepilación.

Palabras clave: láser, depilación, fototermólisis selectiva, pelo corporal.

Update on photoepilation

Summary

In the actual dermatology the use of lasers has become an additional tool for the treatment of cutaneous pathologies that have limited treatment options. Every day new advances have revolutionized the creation of laser equipment that has allowed to offer therapeutic alternatives adjusted to the needs of each individual, therefore the elimination of unwanted body hair has become a necessity, not only for aesthetic reasons, but for medical indications that require the long-term removal of the hair in the affected areas. In this review based on our own experiences and those of other authors, we will delve into the generalities of laser hair removal, such as hair morphology, hair follicle physiology and the mechanism of laser hair removal, describing the term selective photothermolysis, the optimization of hair removal, types of lasers, in addition the main medical indications, contraindications, complications and new trends in photoepilation.

Keywords: laser, hair removal, selective photothermolysis, body hair.

1. Médico dermatólogo.
Unidad Médico Estética Láser
UNIMEL, Caracas, Venezuela.

2. Médico especialista en láser.
Unidad Médico Estética Láser
UNIMEL, Caracas, Venezuela.

Autor para correspondencia:
Ingrid Milena Rivera Pineda
E-mail: draingridderma@gmail.com

Recibido: 16-04-2023
Aceptado: 07-09-2023

Introducción

Posterior, a las pautas sobre la ley de radiación electromagnética establecidas por Albert Einstein en 1917¹, se desarrolla por el físico Theodore Harold Maiman el primer láser con fines médicos, el cual fue realizado mediante un cristal de rubí que permitió reproducir una longitud de onda de 694 nanómetros (nm), lo que originaría un avance en la creación de diferentes equipos láseres como el de neodimio en itrio, aluminio y granate (Nd:YAG, 1961), el de argón (1962) y el de dióxido de carbono (CO₂, 1964)^{1,2}, causando una verdadera revolución en tratamientos médicos en diferentes ramas de la medicina como cirugía plástica, oftalmología, dermatología, entre otras³.

El término "LÁSER" es el acrónimo que deriva de la expresión inglesa "light amplification by stimulated emission of radiation", es decir, un sistema de amplificación de luz por emisión estimulada de radiación que permite obtener un conjunto de partículas o de rayos luminosos que se propagan sin dispersión^{1,2}. Aunque es un acrónimo lo correcto es acentuarlo en español como una palabra grave.

En dermatología, el uso del láser se ha convertido en una opción para el tratamiento de muchas patologías cutánea. En 1983 Parrish, Anderson y col, explican el mecanismo de acción del láser con el término de fototermólisis selectiva^{4,5}, lo que derivó en el desarrollo del láser y otras tecnologías para la remoción de tatuajes y el tratamiento de pigmentaciones benignas e hipertrichosis con escasos efectos secundarios, entre 1996 y 1998 este mismo grupo publica el primer estudio de depilación con un láser rubí⁶.

En la actualidad para muchas personas la presencia del pelo corporal en zonas no deseadas se ha convertido en un gran problema, donde los métodos de eliminación tradicionales (rasurado, cremas y ceras depilatorias) no resultan satisfactorios y pueden llegar a producir diversas complicaciones como pseudofoliculitis y quemaduras; además del problema estético que ocasiona. Diversas patologías asociadas al pelo corporal como el hirsutismo, la hipertrichosis y la foliculitis ha originado la búsqueda de alternativas terapéuticas que ayuden a mejorar, y en algunos casos incluso, a eliminar el problema⁷. La depilación láser se ha convertido entonces en el tercer procedimiento cosmético mínimamente invasivo que se realiza con mayor frecuencia en el mundo⁸, luego de la administración de la toxina botulínica y el ácido hialurónico, siendo un método de uso común, seguro y eficaz.

Generalidades de la depilación láser

Morfología del pelo

El pelo es un anexo cutáneo producido por el folículo piloso, formado por fibras de queratina, cuya principal función es proteger a la piel de factores externos como bajas temperaturas ambientales, radiación ultravioleta y fricción⁹. Deriva embriológicamente de una invaginación de la epidermis hacia la dermis y junto a la glándula sebácea y al músculo erector del pelo, forman la unidad pilo-sebácea (figura 1).

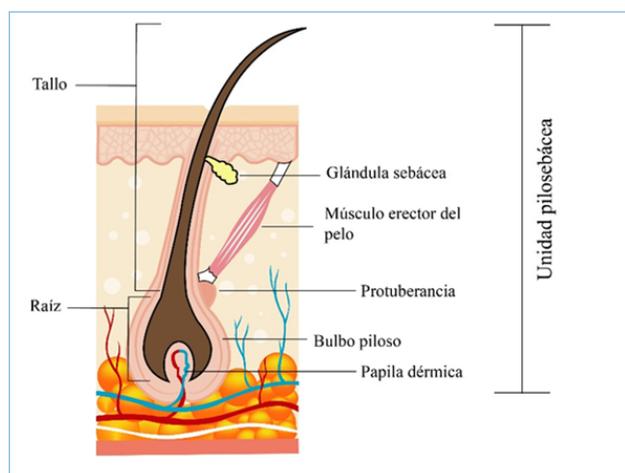


Figura 1. Morfología del pelo.

El pelo está conformado por una raíz, la cual se encuentra adherida al folículo piloso y un tallo no adherido que puede variar de color y nombre según su localización en: lanugo o vello fetal (cubre el cuerpo del feto), el pelo velloso (corto, fino y suave que recubre toda la piel) y el pelo terminal (largo, grueso y de color, localizado en zonas pilosas como la cabeza, las axilas, el pubis o la barba). Este pelo terminal es el objetivo primordial en fotodepilación¹⁰.

La raíz del pelo es donde se produce una gran actividad metabólica y mitótica para promover su crecimiento. Se compone del bulbo que es la porción proliferativa y la papila que es una prominencia situada en el centro del bulbo piloso, la cual está vascularizada e inervada, se considera la zona germinal del pelo y los melanocitos responsables de su formación⁹.

Los folículos variarán en profundidad y densidad de acuerdo a la zona corporal (tabla I). Se debe elegir la longitud de onda apropiada para cada zona corporal, en vista que aquellos folículos profundos ameritan longitudes de onda que penetren más en la piel. Por otra parte, el número de sesiones a realizar dependerá de la densidad folicular, ya que las áreas con mayor densidad requerirán mayor número de sesiones.

Tabla 1. Profundidad y densidad folicular según la zona corporal.

| Zona Corporal | Profundidad del folículo (mm) | Densidad folicular (cm2) |
|-----------------|-------------------------------|--------------------------|
| Cuero Cabelludo | 3 – 5 | 350 |
| Barba/Mentón | 2 – 4 | 500 |
| Labio Superior | 1 - 2,5 | 500 |
| Axilas | 3,5 - 4,5 | 65 |
| Tronco | 2 - 4,5 | 70 |
| Pubis | 3,5 - 4,5 | 80 |
| Piernas | 2,5 – 4 | 60 |
| Muslos | 2,5 – 4 | 60 |
| Mamas | 3 - 4,5 | 65 |

Fisiología del folículo piloso

Cada pelo descansa sobre un folículo piloso y su desarrollo embrionario comienza a partir de las 10 a 11 semanas de gestación de células denominadas "germen epitelial primario" situadas en la epidermis. Así, los folículos pilosos son estructuras dinámicas que presentan 3 fases¹¹:

- **Fase anágena:** es la fase de crecimiento, que puede durar entre 2 y 6 años, la mayoría del pelo se encuentra en esta fase, aproximadamente en un 80 a 85%. El pelo está situado en profundidad en la dermis reticular y la hipodermis, adhiriéndose firmemente por lo que sólo puede ser observado mediante biopsia o al arrancarlo con fuerza. Esta es la fase en la que actúa la fotodepilación.

- **Fase catágena (transición):** es la fase de detención del crecimiento que puede durar de 2-3 semanas, provocando que la raíz del pelo se acorte y caiga, figura en menos del 1% del pelo. El pelo se halla suelto dentro del folículo y se desprenderá espontáneamente sin dolor¹². La parte proximal del bulbo se queratiniza retrayéndose hacia el área de inserción del músculo erector del pelo y dejando un pequeño grupo de células matriciales

(germen epitelial secundario) que serán las que generarán las células germinativas de la nueva fase anágena. Estas células que quedan en la protuberancia son el blanco terapéutico en fotodepilación en conjunto con las células madres de la papila.

- **Fase telógena:** es la fase de reposo del folículo piloso y dura entre 5-6 semanas. Aproximadamente, del 10 a 15 % de los pelos se hallan en fase de telógeno.

El hecho que los folículos pilosos se encuentren en diferentes fases, ocasiona que no exista un crecimiento sincrónico de todos los folículos en el ser humano, por lo que se requieren varias sesiones de fotodepilación separadas en el tiempo para tratar todos los folículos cuando estén en fase anágena.

Factores que influyen en el crecimiento del pelo

Múltiples factores influyen en el crecimiento del pelo, destacándose los cambios hormonales, los cuales pueden ser fisiológicos durante el desarrollo puberal o patológico en otros momentos de la vida. Las hormonas que modulan el crecimiento del pelo son las hormonas tiroideas, la hormona de crecimiento (GH) y los andrógenos. Otros factores relacionados con el crecimiento pueden ser debido a infecciones, medicamentos (minoxidil), genéticos (Síndrome de Ambras) y/o autoinmunes¹³. Es importante destacar que durante la evaluación previa del paciente que desea realizarse fotodepilación, se debe descartar algún factor que comprometa la efectividad del tratamiento.

Métodos de depilación.

El término depilación se refiere a la eliminación del pelo de la superficie corporal¹⁴. Existen diferentes técnicas con resultados variables (figura 2), las cuales pueden ser a corto plazo, como el rasurado o cremas depilatorias, en donde el tallo del pelo solo es eliminado en su superficie sin alterar a las células madres. Mediano plazo, en el caso de tracción con cera o pinza, en donde el tallo y la raíz del pelo son extraídas completamente sin alterar a las células madres. Finalmente, a largo plazo, que puede ser por electrólisis o fotodepilación, donde el tallo se le transmite energía para eliminar las células madres y la raíz pasa de la fase anágena a catágena, desprendiéndose todo el pelo a los días de haber realizado el procedimiento.

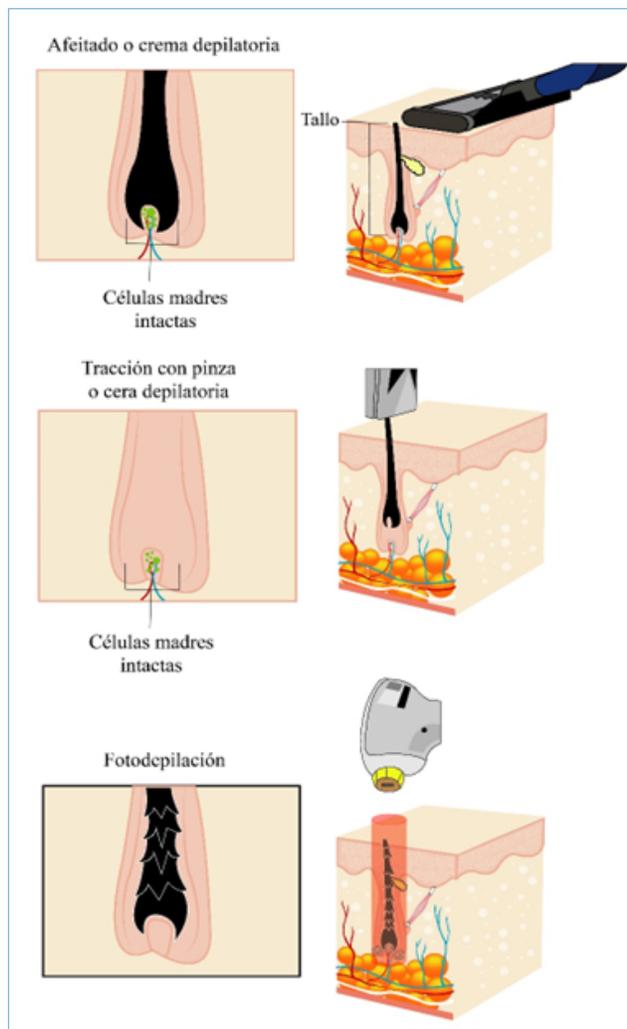


Figura 2. Métodos de depilación. Afeitado o crema depilatoria, tracción con pinza o cera y fotodepilación

La electrólisis permite la eliminación del pelo tanto terminal como no terminal, así como del cabello pigmentado y no pigmentado, lo cual es su ventaja. Su mecanismo consiste en el uso de corriente galvánica, estable, de baja intensidad y elevada frecuencia (500 KHz a 10 MHz) que a través de unos electrodos muy delgados, semejantes a una aguja, concentra una cantidad de calor que destruye la raíz del pelo y esto no permite que vuelva a crecer¹⁵. Entre sus desventajas está el consumir mucho tiempo, ser un procedimiento muy doloroso, extremadamente dependiente del operador y la eficacia para lograr la depilación permanente es variable entre los pacientes, por lo tanto se considera poco práctico, sobre todo al tratar un área grande.

Fotodepilación.

Entre las tecnologías más recientes, tenemos los láseres y fuentes de luz pulsada de diversos tipos y que proporcionan una depilación prolongada. Para la FDA (Food and Drug Administration), la definición de depilación láser es la reducción permanente o a largo plazo y estable en el número de pelos que vuelven a crecer después de un régimen de tratamiento, entendiéndose como estable a la reducción durante un período mayor que la duración del ciclo completo de crecimiento de los folículos pilosos. Este ciclo de crecimiento del folículo piloso varía de 4 a 12 meses según la ubicación en el cuerpo, por ello se desaconseja el uso de términos como "eliminación definitiva" ya que expresaría un concepto errado y engañoso.

La emisión lumínica que generan los láseres y fuentes de luz pulsada, llega a la superficie cutánea y es absorbida por un cromóforo (elemento coloreado que absorbe preferentemente la luz de una longitud de onda específica), siendo la melanina del folículo piloso el cromóforo más importante en depilación.

Hay tres hipótesis propuestas del mecanismo de acción de las diferentes longitudes de onda que se utilizan para fotodepilación, ya que pueden causar las siguientes lesiones del folículo piloso:

1. Lesión fotomecánica: por la inducción de ondas de choque y cavitación.
2. Lesión fotoquímica: por la reducción de subproductos tóxicos tales como singletes de oxígeno y radicales libres.
3. Lesión fototérmica: por el calentamiento directo del folículo piloso, que se explicará más adelante con el término de fototermólisis selectiva.

Uno o todos estos cambios eventualmente conducirán a la destrucción de las células madres del folículo piloso^{8,16}.

Fototermólisis selectiva y la teoría ampliada

El término fototermólisis selectiva se deriva de: foto (luz), termo (calor), lisis (destrucción), selectiva (absorción por los cromóforos diana). Significa que una fuente de luz genera calor destruyendo selectivamente al cromóforo diana, de acuerdo a la longitud de onda^{17,18}.

En depilación láser, se habla de la teoría ampliada de la fototermólisis selectiva, ya que existen dos cromóforos que se encuentran separados espacialmente: el cromóforo diana que es la melanina del tallo del pelo que va a convertir localmente la luz en calor y el cromóforo biológico, que son las células madres foliculares que se encuentran en la protuberancia y/o papila dérmica. De acuerdo con ello, la melanina del tallo del pelo absorbe la longitud de onda del equipo de manera selectiva, transformando la luz absorbida en energía térmica y conduciéndola hacia la raíz del pelo que en última instancia lleva a la destrucción de las células madres foliculares.

Como existe una separación espacial de los cromóforos, la duración del pulso debe ser más largo que el tiempo de relajación térmica de la melanina, para llevar a cabo la difusión del calor desde la epidermis hasta las células madre del folículo piloso. El Tiempo de Relajación Térmica (TRT) es el tiempo necesario para reducir en un 50% la temperatura generada por la emisión lumínica sobre el tejido o estructuras donde actúa. Para la epidermis el TRT es de 3 a 10 milisegundos y para el folículo piloso de 40 a 100 milisegundos.

Sin embargo, el pelo claro, gris o blanco tiene ausencia relativa o absoluta de eumelanina y el pelo rojo contiene feomelanina que no absorbe los fotones, por lo que en estos tipos de pelos se hace insuficiente el cromóforo diana para causar la alteración folicular fototérmica deseada. Para resolver este problema se ha planteado colorear con carbón tópico, sin embargo, esta estrategia no ha dado buenos resultados, por lo que la opción estratégica actual es la electrólisis. Por otro lado, el pelo terminal contiene suficiente melanina para lograr una buena efectividad del tratamiento, mas no así el pelo velloso.

Cabe destacar que la epidermis también contiene melanina, que puede estar presente en mayor cantidad en fototipos oscuros o por bronceado, conllevando un mayor riesgo de complicaciones, ya que competiría con la melanina del pelo. Por ello se debe enfriar la piel en el proceso de fotodepilación, ya que temperaturas mayores de 45°C pueden inducir daño térmico en la epidermis, temperatura que se alcanza con la fluencia (energía) entregada por el láser en la superficie de la piel en el curso de la depilación. Si el calor producido dentro de la epidermis se puede disipar o es menor a 45°C, el riesgo de daño se reducirá (figura 3). En resumen, enfriar la superficie de la piel aumenta la eficacia de la depilación láser ya que disminuye el daño térmico de la epidermis, permite usar fluencias más altas, minimiza los efectos secundarios y permite depilar pacientes con

piel oscura. Asimismo, actualmente también se encuentran protocolos combinados innovadores de dispositivos que presentan tres longitudes de onda (1064 nm, 810 nm y 755 nm), en los cuales se observan resultados prometedores en depilación láser para pacientes con fototipos altos y que poseen un mínimo de efectos secundarios^{19,20}.

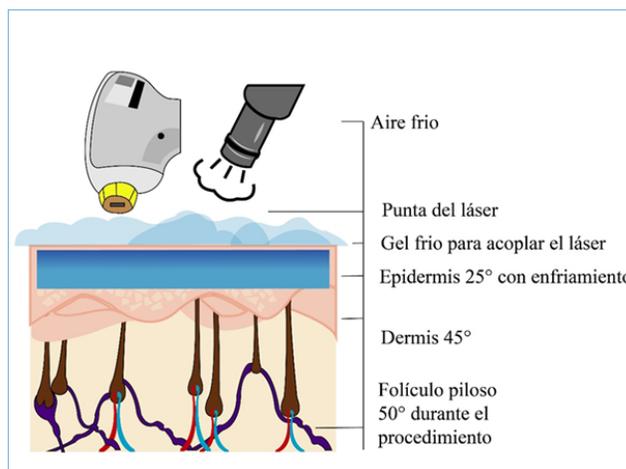


Figura 3. Esquema de enfriamiento.

Equipos usados en fotodepilación.

Para fotodepilación, los láseres y las fuentes de Luz Pulsada Intensa (IPL) (tabla II), son aquellos con longitudes de onda entre los 600 y 1200 nm, que corresponden a la ventana del cromóforo melanina. Particularmente el IPL se diferencia del láser, de alta intensidad con menor selectividad, ya que se trata de un rango de longitudes de onda, por ser una luz no coherente, se puede colocar un filtro en el límite superior para alcanzar más de selectividad^{8,21}. No obstante, se requieren más sesiones en comparación con el láser para tener un efecto adecuado y debe evitarse en fototipos oscuros.

Tabla 2. Equipos para fotodepilación según longitud de onda y fototipo.

| Equipos para fotodepilación | Longitud de onda nm | Fototipo |
|-----------------------------|---------------------|--------------|
| Alexandrita pulso largo | 755 | I – II – III |
| Diodo | 800-810 | III – IV – V |
| Nd:YAG pulso largo | 1064 | IV - V – VI |
| Luz pulsada intensa | 590-1200 | I – II |

Asimismo, los láseres tienen diferentes longitudes de onda, y por lo tanto diferentes grados de profundidad en la piel (figura 4), teniendo mayor penetración a mayor longitud de onda, como el Nd:YAG, que se prefiere utilizar si se van a depilar zonas donde se conoce que el folículo se encuentra a mayor profundidad. Contrariamente la absorción por la melanina es mayor a menores longitudes de onda. Por esta razón el láser Alexandrita es ideal en pacientes con fototipos claros, mientras que el Nd:YAG para los fototipos oscuros. El láser de diodo representa el láser más usado y con características promedio en profundidad y fácil de usar en todos los fototipos (tabla II, figura 4). En este sentido, también la combinación en un solo pulso de longitudes de onda a 1064 nm, 810 nm y 755 nm, proporciona una alta repetición y pulsos cortos, que da como resultado un calentamiento gradual de la dermis, reduciendo el crecimiento del pelo, causando un daño mínimo en la piel, que conlleva a minimizar el dolor²⁰.

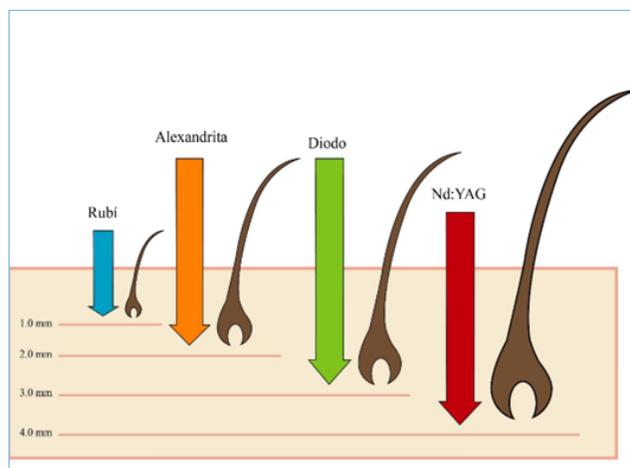


Figura 4. Grados de profundidad en la piel de los diferentes tipos de láseres más utilizados.

Indicaciones de depilación láser

Aunque normalmente se considera a la depilación como una técnica cosmética usada con fines estéticos, cada día es más aceptada esta forma de eliminación del pelo corporal, para fines médicos en el tratamiento de diversas enfermedades de la piel, como es el caso de las descritas a continuación:

• **Hipertrichosis:** generada por el crecimiento de pelo difuso o localizado en zonas independientes de andrógenos, donde el vello que no es pigmentado y tiene un grosor de 30µm, se convierte en

pelo terminal pigmentado con un grosor de 150-300µm. Las causas para este trastorno varían desde medicamentos (minoxidil), anorexia nerviosa, síndromes paraneoplásicos, trastornos genéticos, trastornos del desarrollo y metabólicos²².

• **Hirsutismo:** es el crecimiento excesivo de pelo en zonas andrógeno-dependientes de la mujer. Se caracteriza por producir cambios en el diámetro, longitud y pigmentación del pelo, pero no en el número. Se produce debido al aumento en los niveles de andrógenos por síndrome de ovario poliquístico, acantosis nigricans, tumores o medicamentos. También puede tratarse de un aumento de la sensibilidad de los receptores de andrógenos de origen idiopático. En estos casos es necesario controlar la causa de base y combinar la depilación láser con finasteride tópico o eflofnitina²³.

• **Foliculitis:** es un proceso inflamatorio subagudo, afecta al folículo pilosebáceo y se manifiesta por presentar pápulas y/o pústulas en los orificios foliculares. Predomina en las zonas corporales que tienen la mayor cantidad de pelo, como el cuero cabelludo²⁴, el mentón, las axilas, el tronco superior, los glúteos, la región inguinal y los muslos. Se clasifica en superficiales y profundas de acuerdo con la profundidad de la invasión. Su etiología infecciosa es amplia: bacterias (estafilococos, pseudomona, gram-negativos y sífilis), hongos (tiña, malassezia y candida), virus (herpes simple y molusco contagioso) o infestaciones (demodicosis)^{25,26}.

• **Pseudofoliculitis:** es una afección inflamatoria de zonas pilosas donde el pelo es grueso, como en la barba o genitales. Típicamente el folículo está en un ángulo agudo con respecto a la superficie de la piel, y el extremo afilado del vástago afeitado entra de nuevo en la piel o junto a la abertura folicular. La formación posterior de pápulas inflamatorias y pústulas puede resultar en malestar del paciente, infección secundaria e incluso cicatrices hipertróficas o queloides²⁷.

Entre otras indicaciones médicas se encuentra:

• **Seno pilonidal:** se caracteriza por presencia de quiste dermoide que contiene haces de pelo que pueden producir un tracto sinusal que se abre a la superficie de la piel, siendo muy doloroso, debilitante y produciendo un impacto extremadamente negativo en la calidad de vida de los pacientes. Su tratamiento suele ser quirúrgico, produciendo altos niveles de dolor postoperatorio, con un largo proceso de cicatrización y recuperación, con una incidencia

considerable de eventos adversos, con una tasa de recurrencia del 30%, debido a la persistencia del pelo en el sitio quirúrgico que obstaculiza el proceso de cicatrización, y para reducir el riesgo de recaída después de la cirugía de quiste pilonidal se puede emplear tratamiento láser con Nd:YAG²⁸.

- **Hidradenitis supurativa:** es una enfermedad inflamatoria y crónica caracterizada por oclusión folicular y por la presencia de nódulos subcutáneos los cuales se fusionan formando abscesos profundos y dolorosos. El tratamiento debe adaptarse a cada paciente en particular, sin embargo varios estudios han demostrado la eficiencia de la depilación láser²⁹.

- **Acné queiloideo o inflamatorio:** inflamación crónica que afecta los folículos pilosos de la región de la nuca, que deja pápulas hipertróficas y lesiones queiloideas³⁰. En los casos de acné severo nódulo-quistico puede producirse la obstrucción del folículo piloso produciendo lesiones dolorosas por lo que el tratamiento láser puede indicarse para mejorar esta condición³¹, ya que permite disminuir el grosor y finalmente la presencia de pelo.

- **Foliculitis decalvante:** trastorno inflamatorio del cuero cabelludo que se presenta en adultos jóvenes y de edad mediana produciendo lesiones desfigurantes principalmente en el vértex y el área occipital. Las lesiones incluyen pústulas, eritema difuso y perifolicular, tumefacción, costras y erosiones hemorrágicas, y del mismo modo que en el acné queiloideo puede mejorar estas lesiones con fotodepilación³².

- **Triquiasis:** es un trastorno en el cual las pestañas que surgen de su posición normal se dirigen erróneamente hacia la superficie ocular, causando molestias en el ojo. La fotodepilación es una opción terapéutica, ameritando uso de lentes intraoculares para poder realizar el láser³³.

- **Colgajos e Injertos:** una variedad de colgajos utilizados para reconstruir defectos después de procedimientos quirúrgicos contiene folículos pilosos que pueden provocar el crecimiento indeseado de vello, por lo tanto, tratar el vello no deseado en la piel que cubre una reconstrucción de tejido autógeno es necesario. La depilación láser y la electrólisis quirúrgica son las técnicas utilizadas en estos casos³⁴.

- **Tricostasis espinulosa:** es un trastorno del folículo piloso muy común que se caracteriza por la retención del pelo en fase telógena en el folículo. La eliminación permanente de los folículos anormales a través de la depilación láser resulta en el tratamiento definitivo para este padecimiento³⁵.

- **Tricotilomanía:** las automutilaciones son un tipo de daño autoinflingido que normalmente suelen presentarse en los adolescentes³⁶, por lo que en algunos casos la depilación es una medida necesaria para eliminar el pelo que está siendo arrancado³⁷.

- **Nevus de Becker:** es un tipo de hamartoma cutáneo benigno, estéticamente problemático debido tanto a la hiperpigmentación característica como a la hipertricosis que suele aparecer, especialmente en los hombres. El tratamiento láser ha sido utilizado para mejorar la reducción del vello en este tipo de trastorno^{38,39}.

- **Cambio de sexo hombre a mujer:** durante el proceso de reasignación sexual el paciente debe someterse a diversas etapas para el cambio de sexo, desde terapias hormonales, intervenciones quirúrgicas hasta cirugía estética facial, de cuello y corporal. La pilosidad del patrón masculino es un importante factor psicológico para el transexual hombre – mujer por lo que la eliminación del vello corporal no deseado con láser es un tratamiento importante en este grupo de pacientes, especialmente del área genital, ya que luego de la cirugía puede presentar pelo en zonas inadecuadas^{40,41}.

- **Alopecia areata multilocularis del cuero cabelludo refractaria a tratamiento:** es un trastorno donde se produce pérdida de cabello de etiología autoinmune no cicatrizal, el sitio más común afectado es el cuero cabelludo, aunque también puede manifestarse en el cuerpo, presentándose alopecia en zonas formando parches solitarios o múltiples. En casos de fracaso terapéutico con los tratamientos convencionales se puede emplear la terapia láser para eliminar totalmente el pelo de las zonas sin alopecia⁴².

- **Interfase limbo-prótesis residual en pacientes con amputación traumática de miembros:** molestias dermatológicas como el crecimiento de pelo no deseado en la interfaz prótesis-extremidad residual y su tratamiento con depilación láser han sido establecidas en la literatura⁴³.

- **Queratosis pilaris:** esta enfermedad dermatológica benigna se caracteriza por la aparición de folículos hiperqueratósicos, en

algunos casos con eritema perifolículo y prurito, a pesar de que no se conoce claramente el mecanismo de desarrollo de la patología, estudios sugieren que puede deberse al crecimiento anormal del pelo produciendo la inflamación y la anormalidad en la queratinización del folículo piloso, por lo que el tratamiento con láser está sugerido para mejorar esta condición⁴⁴.

- **Verrugas planas:** la utilización del tratamiento láser en estos casos previene el rasurado que podría ocasionar mayor número de verrugas planas⁴⁵.

- **Melanodermia por afeitado:** igualmente a modo preventivo incluso como tratamiento para las máculas hipercrómicas que aparecen en las zonas de afeitado, ya que el láser va dirigido a la melanina del pelo, puede reconocer y disminuir la mancha⁴⁶.

- **Dermatitis atópica, dermatitis por contacto irritativa o alérgica:** en pacientes con dermatitis por el afeitado, las cremas depilatorias o la cera, aumenta la clínica, siendo la fotodepilación una opción necesaria para evitar el contacto con productos químicos.

Factores condicionantes a tener presente al momento de aplicar fotodepilación.

- **Color de la piel:** mientras más clara sea la piel y más oscuro el vello, mayor cantidad de energía irá al folículo y se destruirá con mayor rapidez.

- **Color, grosor y profundidad del pelo:** mientras más grueso y superficial sea el pelo, más energía absorbe y estos más rápidamente se destruirán.

- **Zona a tratar:** Se recomienda de 6 a 10 sesiones aproximadamente para la corporal, mientras que para la zona facial de 8 a 12 sesiones. Asimismo, tomar en cuenta que el tratamiento terminará antes si la mayor parte del pelo en la zona tratada está en fase anágena.

- **Otros factores:** Sexo, edad y sistema hormonal.

Intervalo entre sesiones:

Durante las 3 primeras sesiones: cada mes o mes y medio.

Durante las siguientes: cada 2 o 3 meses.

El tratamiento finaliza cuando la cantidad de pelo en la zona ha disminuido un 85-95%. Por otro lado, el pelo restante aparecerá debilitado, fino y decolorado, en forma de pelusa. Finalmente, se recomiendan sesiones de mantenimiento cada 8-12 meses después de finalizado el tratamiento.

Fotodepilación según el género

El género masculino típicamente tiene el pelo más grueso y más pigmentado, y por lo tanto los niveles de fluencia pueden ser más bajos que los usados en mujeres inicialmente. Según nuestra experiencia numerosas consideraciones de índole fisiológica, anatómica y motivacionales, diferencian la demanda en cuanto a los tratamientos y las zonas de depilación para pacientes tanto masculinos como femeninos (figura 5).

Contraindicaciones de la fotodepilación.

Como hemos venido mencionando, la depilación láser está indicada no solo con fines estéticos sino también en el tratamiento de patologías, pero hay diversas contraindicaciones que se deben tomar en cuenta al momento de emplear este procedimiento, las cuales pueden ser absolutas entre las que podemos señalar: paciente que no coopera, dermatosis foto-agravadas (lupus eritematoso sistémico), infecciones cutáneas activas en el área a tratar como herpes labial, infecciones por estafilococos, uso de marcapasos, dispositivos intrauterinos (DIU) e hilos de oro⁴⁷.

También existen una serie de contraindicaciones relativas, ya que a pesar de que no son determinantes para la no utilización del láser, si son de importancia a considerar: menores de 15 años de edad, excepto si la indicación es médica. En los casos que el paciente presente bronceado, tatuajes o nevos, deben cubrirse y realizar el láser lejos de ellos. Además, hay que tener en cuentas las expectativas del paciente como lo son las poco realistas, historia previa de herpes simple, cortes superficiales y lesiones en el área a tratar, el uso de fotosensibilizantes como retinoides orales y tópicos, si el paciente presenta queloides, psoriasis o vitiligo, para evitar al fenómeno de Koebner, así como mujeres gestantes. Destacamos que, no hay evidencia que justifique retrasar el uso de láseres para depilación en pacientes que reciben isotretinoína o la han recibido en los últimos 6 meses^{48,49}.

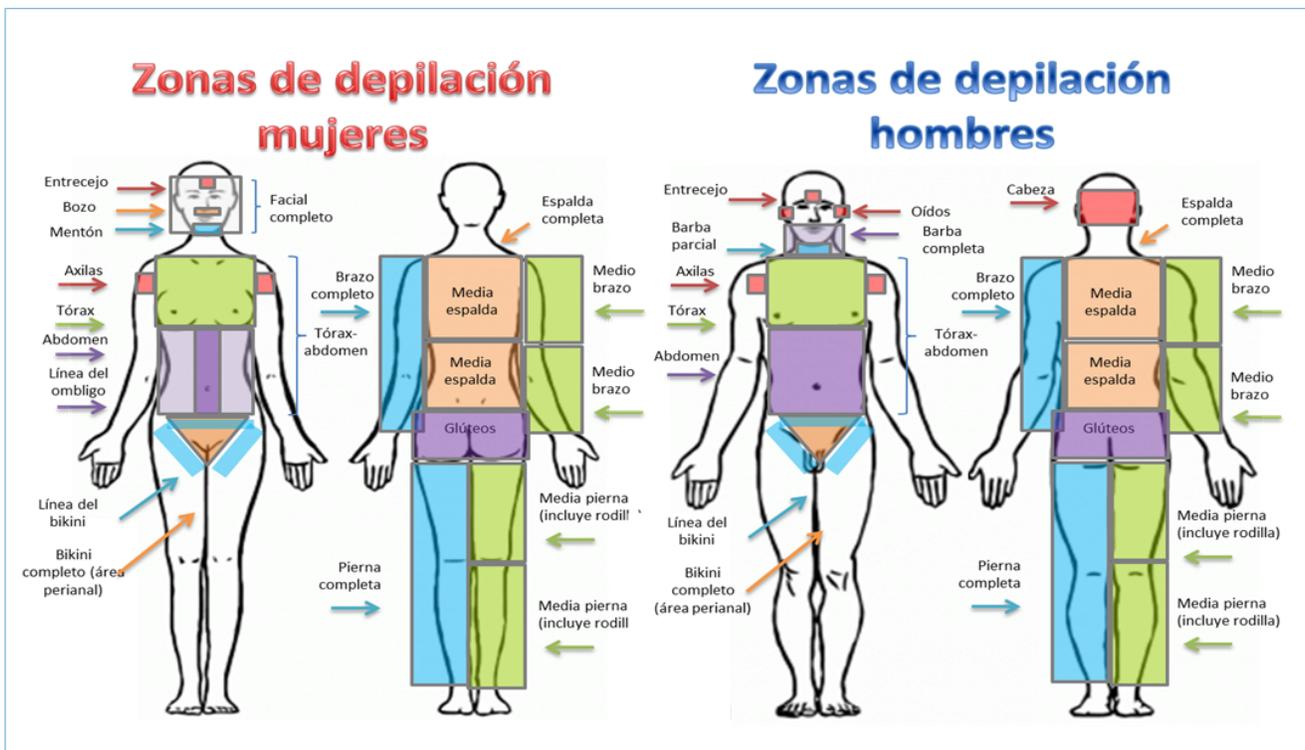


Figura 5. Diferentes zonas corporales de depilación según el género.

Complicaciones de la fotodepilación.

La sensación durante el tratamiento va de un suave hormigueo a ardor, con un periodo de tiempo corto, aunque algunos pacientes refieren dolor en las zonas más densamente pobladas. Los efectos inmediatos suelen ser prurito, enrojecimiento y edema perifolicular que desaparecen en pocas horas, por lo que esto no debe considerarse como una complicación.

Existen otros factores asociados a complicaciones en la fotodepilación como es el caso de los fototipos altos⁵⁰, así como el bronceado o zonas expuestas al sol (extremidades y cara) o componentes relacionados con el operador, en cuanto a parámetros y experiencia con el equipo láser.

En un 5 a 10% de casos, pueden producirse pequeñas quemaduras, que curan de 1 a 2 semanas, pudiendo dejar hipo o hiperpigmentación residual transitoria.

Entre las principales complicaciones de la fotodepilación se ha reportado:

- **Alteraciones pigmentarias:** siendo esta la complicación más común, puede presentarse entre el 14-25% de la población tratada con hiperpigmentación, pero es transitoria y disminuyen en semanas o meses⁵¹, o con hipopigmentación en un 10-17% de incidencia, sin embargo esta última puede ser permanente⁵².
- **Quemaduras:** se presentan en eritemas, vesículas o costras⁵¹.
- **Hipertrichosis paradójica:** puede ocurrir un aumento en la densidad, color o grosor del pelo en las zonas tratadas con láser, en ausencia de otra causa. Se ha reportado desde un 0,01% hasta 10% de los pacientes tratados. El riesgo es mayor en pacientes con: fototipos altos, pelo negro, síndrome del ovario poliquístico (SOP) y tratamientos con fluencias bajas. La patogénesis es poco conocida, puede ser por activación de los folículos pilosos inactivos, debido a la estimulación del láser con fluencias sub-óptimas del

procedimiento y la sincronización de los ciclos de crecimiento del pelo. La conducta a seguir es continuar la depilación con fluencias de moderadas a altas^{53,54}.

- **Cicatrices hipertróficas o queloides:** ocurren por altas fluencias láser o con operadores inexpertos⁵⁵.

- **Nevus:** puede producir nevus clínicamente atípicos^{56,57}.

- **Complicaciones oculares:** el tratamiento en ceja puede causar dolor ocular, fotofobia y uveítis anterior, es por ello que no se recomienda tratar la ceja sino sólo el entrecejo. Además el contacto prolongado del ojo con el láser ocasiona deformación en la pupila, atrofia del iris, cicatriz en la córnea, uveítis anterior aguda, neovascularización coroidea subfoveal y hemorragia foveal intraretinal^{58,59}.

- **Urticaria:** la rotura del folículo del pelo por el calor del láser puede desencadenar una reacción de hipersensibilidad retardada formándose un neoantígeno del folículo del pelo alterado que puede ser el factor desencadenante, la probabilidad de este fenómeno aumenta en los pacientes alérgicos, por eso es recomendable en este tipo de pacientes realizar previamente una prueba de parche de láser, e indicar prednisona si es positivo⁶⁰.

- **Enfermedad de Fox-Fordyce:** enfermedad cutánea inflamatoria crónica poco común de con bloqueo de las glándulas sudoríparas, sin embargo los estudios hasta la fecha no son concluyentes respecto al tratamiento láser en relación a esta patología⁶⁰.

- **Hiperhidrosis / Bromohidrosis axilar:** en los casos reportados presenta en un 80% reversibilidad espontánea⁶¹.

Tabla 3. Nuevas tendencias de depilación láser.

| Tendencias | Características | Ref. |
|--|--|----------|
| Múltiples modos: existen diferentes formas de entregar la energía: - Técnica convencional o estática (Depilación, HR). - Técnica en movimiento (Super Hair Removal, SHR). - Técnica de apilamiento (Stack, depilación estática en ráfagas). | Las tres opciones lograron una reducción significativa en el número de pelos (P <0,0001). El grado de satisfacción de los participantes en una escala de 0-10 fue de HR 7,7; SHR 8,1 y Stack 6,8. | 65 |
| Fotodepilación en casa | La FDA la aprobó en el año 2008, sin recípe, sin embargo, son muy pocos los estudios comparativos de eficacia y complicaciones. | 66 |
| Depilación previa | No hay diferencia estadística en la reducción del cabello después del láser, ya sea que el área esté pre-afeitada o depilada previamente. | 67 |
| Múltiples longitudes de onda | Existen nuevos equipos que combina en un solo pulso 3 longitudes de onda (1064 nm, 810 nm y 755 nm), aunque hasta ahora no se ha informado de eventos adversos graves o imprevistos para todo tipo de piel, especialmente los fototipos altos, se requieren más estudios para precisar un protocolo de aplicación y si la efectividad es superior con iguales efectos adversos al comparar con otros tipos de intervenciones. | 19,20,68 |
| Pelo blanco | Se ha tratado de teñir el pelo con solución tópica de carbono disuelta en aceite mineral sin resultados, sin embargo, un estudio realizado con máscara de pestañas negras antes del láser Nd:YAG, disminuyó el recuento de cabello terminal significativamente. También se ha usado melanina encapsulada en nanosomas aplicada a través de micro-punción. También se ha planteado el uso de dispositivos no invasivos de energía de microondas, la cual puede ser optimizada para enfocar el calor en la interfase entre la piel y el tejido subcutáneo y causar termólisis irreversible de los anexos que residen en esa interfase. | 69-71 |
| Terapia Fotodinámica (TFD) | La TFD puede dañar la matriz de pelo no pigmentada, pero no las células madre o las papilas dérmicas, pero la TFD repetida puede afectar la capacidad de regeneración del cabello a través de un efecto espectador sobre las células madre protuberantes o las papilas dérmicas. Curiosamente, la eliminación de pelo negro utilizando TFD fue menos eficiente en un estudio con modelos animales, siendo superior a otras técnicas en la eliminación de pelo blanco. | 72 |

- **Leucotriquia:** aparece pelo nuevo pero blanco⁶⁰.
- **Reacción acneiforme:** reportado por Nd:YAG, en jóvenes y fototipos altos⁶².
- **Exposición ambiental a partículas ultrafinas:** Algunos láseres pueden generar partículas ultrafinas ambientales provenientes de la carbonización térmica del pelo, particularmente el de Alejandrita cuya pulverización criogénica incorporada en él. Exposiciones agudas y crónicas a estas partículas se asocian a efectos negativos en la salud respiratoria y cardiovascular en los operadores⁶³, es por ello que se recomienda el uso de la loción pre-láser que puede atrapar a estas partículas ultrafinas en la superficie de la zona tratada.

Fallas en el tratamiento

Algunos factores asociados al equipo (p. ej., láser o luz pulsada intensa, combinación de equipos o parámetros usados), al operador (experiencia, entrenamiento y dedicación) y al paciente (regularidad de las sesiones, zona tratada, color del pelo, estado de la piel, medicamentos, trastornos genéticos y/o trastornos hormonales) pueden afectar el resultado deseado⁶⁴.

Nuevas tendencias en fotodepilación.

Debido a la demanda de la depilación láser, cada día surgen nuevas tecnologías que ofrecen alternativas para la eliminación del pelo corporal indeseado, encontrándonos desde equipos que ofrecen múltiples modos de energía hasta equipos para depilación en el hogar, entre otras opciones (tabla III).

Conclusiones

Son indudables las ventajas de la fotodepilación ya que mantiene la piel libre de pelo a largo plazo, permite depilar zonas amplias de forma rápida y segura. Asimismo, sus aplicaciones médicas han tomado un gran auge en los últimos años, por lo que nuevas tecnologías se desarrollan cada día para mejorar estos equipos y garantizar mayor efectividad ●

Referencias

- 1 Hammes S, Raulin C, Kautz G, Kahl-Scholz M. The History of the Laser. In: *Energy for the Skin: Effects and Side-Effects of Lasers, Flash Lamps and Other Sources of Energy*. Springer International Publishing; 2022. p. 3–12.
- 2 Sialer EM. Química con láseres. *Rev Quim PUCP*. 2017;31(1–2):15–9.
- 3 Khalkhal E, Rezaei-Tavirani M, Zali MR, Akbari Z. The evaluation of laser application in surgery: A review article. *J Lasers Med Sci*. 2019;10(4):S104–11.
- 4 Rox Anderson R, Parrish JA. Selective photothermolysis: Precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science*. 1983;220(4596):524–7.
- 5 Parrish JA, Anderson RR, Harrist T, Paul B, Murphy GF. Selective thermal effects with pulsed irradiation from lasers: From organ to organelle. *J Invest Dermatol*. 1983;80(Suppl.):75–80.
- 6 Campos VB, Dierickx CC, Farinelli WA, Lin TY, Manuskiatti W, Anderson RR. Ruby laser hair removal: Evaluation of long-term efficacy and side effects. *Lasers Surg Med*. 2000;26(2):177–85.
- 7 Raulin C, Kimmig W. Laser Therapy in Dermatology and Aesthetic Medicine: Side Effects, Complications, and Treatment Errors. In: *Energy for the Skin: Effects and Side-Effects of Lasers, Flash Lamps and Other Sources of Energy*. Springer International Publishing; 2022. p. 13–25.
- 8 Hruza GJ, Tanzi EL. *Laserterapia*. Elsevier Health Sciences; 2018.
- 9 Lai-Cheong JE, McGrath JA. Structure and function of skin, hair and nails. *Med (United Kingdom)*. 2021;49(6):337–42.
- 10 Thomas MM, Houeild NN. The “in’s and outs” of laser hair removal: a mini review. *J Cosmet Laser Ther*. 2019;21(6):316–22.
- 11 Suro Reyes JÁ, Fernández LMG, Ruiz Ávila J, Bouhanna P. El pelo. Generalidades y funciones. *Dermatología Cosmet Medica y Quir*. 2007;5(4):218–23.
- 12 Rodrigo R. Anatomía microscópica del folículo piloso. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2010;18:123–38.
- 13 Guerra Tapia A, González-Guerra E, Borrás Schierloh JM. Alopecia androgénica femenina: nuevos factores fisiopatológicos y futuras tendencias para un abordaje clínico más integral. *Más dermatología*. 2017;26(26):25–36.
- 14 Kang CNY, Shah M, Lynde C, Fleming P. Hair Removal Practices: A Literature Review. *Skin Therapy Lett*. 2021;26(5):6–11.
- 15 Cabello E. *Depilación mecánica y técnicas complementarias*. Editorial Club Universitario; 2013.
- 16 Nanda S, Bansal S, Lakhani R. Safety and efficacy of photofacial in Indian skin—A study on 82 patients. *J Cosmet Dermatol*. 2021;00:1–2.
- 17 Ana VE, María, Cadena Z de, Inés A. Láseres en dermatología. *Rev CES Med*. 2007;21(1):94–109.
- 18 Leal Silva H, Carmona Hernández E, Leal Delgado S. Tecnología en dermatología. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*. 2016;14(2):142–51.
- 19 Naranjo García P, López Andriano R, Gómez González C, Pinto H. Three wavelengths integrated: Efficacy and safety of a novel combination for hair removal. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(1):259–67.

- 20 Gold MH, Weiss E, Biron J. Novel laser hair removal in all skin types. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(4):1261–5.
- 21 Medina G. Luz Pulsada Intensa en Dermatología. *Dermatología Iberoamericana Online*. 2012;79(2):110–3.
- 22 Saleh D, Yarrarapu S, Cook C. Hypertrichosis. *StatPearls* [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 31]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534854/>
- 23 Bhat YJ, Bashir S, Nabi N, Hassan I. Laser treatment in hirsutism: An update. *Dermatology Pract Concept*. 2020;10(2).
- 24 Garais JA, Pascualini MF, Ruiz Lascano A, Kurpis M. Acné queiloideo / folliculitis esclerosante de la nuca: presentación de tres casos y revisión de la literatura. *Rev Argentina Dermatología*. 2015;96(4):76–85.
- 25 Alfonso MGC, Siqui L. Folliculitis infecciosas. (Parte I). *RevCent Dermatol Pascua*. 2014;23(3):90–8.
- 26 Winters R, Mitchell M. Folliculitis. *StatPearls Publ* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 29]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547754/>
- 27 Dalia Y, Khatib J, Odens H, Patel T. Review of treatments for pseudofolliculitis barbae. *Clin Exp Dermatol*. 2023;48(6):591–8.
- 28 Dragoni F, Moretti S, Cannarozzo G, Campolmi P. Treatment of recurrent pilonidal cysts with nd-YAG laser: report of our experience. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(1):65–7.
- 29 Sabat R, Jemec G, Matusiak Ł, Kimball A, Prens E, Wolk K. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Prim*. 2020;6(1):18.
- 30 Esmat SM, Abdel Hay RM, Abu Zeid OM, Hosni HN. The efficacy of laser-assisted hair removal in the treatment of acne keloidalis nuchae; a pilot study. *Eur J Dermatology*. 2012;22(5):645–50.
- 31 Diez JC. Manejo racional del acné. *Rev la Soc Boliv Pediatría*. 2009;48(1):24–30.
- 32 Milano A. Folliculitis decalvans. *Eur J Pediatr Dermatology*. 2018;28(2):124.
- 33 Bellamine M, Issiaka M, Mchachi A, Benhmidoune L, Rachid R, Elbelhadji M. Argon laser trichiasis treatment: Technique, indications and results (report of 230 cases). *J Fr Ophtalmol*. 2022;45(10):1144–9.
- 34 García-Zamora E, Naz-Villalba E, Pampín-Franco A, Vicente-Martín FJ, López-Estebananz JL. Laser therapy for hair removal on grafts and flaps. *Dermatol Ther*. 2019;32(3).
- 35 Chavan D, Chavan D, Nikam B, Kale M, Jamale V, Chavan S. Efficacy of 800 nm diode laser to treat trichostasis spinulosa in Asian patients. *Int J Trichology*. 2018;10(1):21–3.
- 36 Maurente Lucía, Gracia Loreley, García Irene, Grunbaum Susana PW. Las automutilaciones en la adolescencia, cómo reconocerlas y tratarlas. *Arch Pediatr Urug*. 2018;89(1):36–9.
- 37 Sinha S, Gupta M, Bansal S, Sarkar R. Hair Disorders in Females. In: *Skin Diseases in Females*. Springer Nature Singapore; 2022. p. 291–325.
- 38 Lapidoth M, Adatto M, Cohen S, Ben-Amitai D, Halachmi S. Hypertrichosis in Becker's nevus: Effective low-fluence laser hair removal. *Lasers Med Sci*. 2014;29(1):191–3.
- 39 Wulkan AJ, McGraw T, Taylor M. Successful treatment of Becker's Nevus with long-pulsed 1064-nm Nd:YAG and 755-nm alexandrite laser and review of the literature. *J Cosmet Laser Ther*. 2018;20(4):211–4.
- 40 Vilenchik V, Thomas K, Baker L, Hitchens E, Keith D. Laser therapy is a safe and effective treatment for unwanted hair in adults undergoing male to female sex reassignment. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(3):541–3.
- 41 Serra MS, Aguinaga F. Skin Disorders in Transgender Patients. In: *Dermatology in Public Health Environments*. 2023. p. 1405–11.
- 42 Brent G, Bhojru B, Sheehan-Dare R. Laser Hair Removal in Alopecia Areata of the Scalp: A Novel Therapeutic Approach. *Dermatologic Surg*. 2018;44(2):298–300.
- 43 Miletta NR, Kim S, Lezanski-Gujda A, Rossi AM, Marquart JD. Improving health-related quality of life in wounded warriors: The promising benefits of laser hair removal to the residual limb-prosthetic interface. *Dermatologic Surg*. 2016;42(10):1182–7.
- 44 Freundlich A, Valenzuela F. Queratosis pilar: una revisión. *Piel*. 2018;33(8):503–6.
- 45 Zhang F, Shi L, Liu P, Zhang L, Wu Q, Wang B, et al. A novel cosmetic and clinically practicable laser immunotherapy for facial verruca plana: Intense pulsed light combined with BCG-PSN. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018;22:86–90.
- 46 Ortonne JP, Passeron T. Melanin pigmentary disorders: Treatment update. *Dermatologic Clinics*. 2005;23(2):209–26.
- 47 Calderon Cabello Elena María. *Electrica laser y luz pulsada*. Ecu. Editorial Club Universitario.; 2013. 1–55 p.
- 48 Waldman A, Bolotin D, Arndt KA, Dover JS, Geronemus RG, Chapas A, et al. ASDS Guidelines Task Force: Consensus Recommendations Regarding the Safety of Lasers, Dermabrasion, Chemical Peels, Energy Devices, and Skin Surgery during and after Isotretinoin Use. *Dermatologic Surg*. 2017;43(10):1249–62.
- 49 Clatici VG, Voicu C, Barinova E, Mihai L, Tatu AL. Complications of laser hair removal—How we could reduce them? *Dermatol Ther*. 2020;33(4).
- 50 Dorgham NA, Dorgham DA. Lasers for reduction of unwanted hair in skin of colour: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 May 1;34(5):948–55.
- 51 Khalifian S, Dierickx C. Energy-based Hair Removal. In: *Comprehensive Textbook of Cosmetic Dermatology, Laser and Energy-based Therapies*. 2022. p. 97.
- 52 Fontana CR, Bonini D, Bagnato VS. A 12-month follow-up of hypopigmentation after laser hair removal. *J Cosmet Laser Ther*. 2013;15(2):80–4.
- 53 Desai S, Mahmoud BH, Bhatia AC, Hamzavi IH. Paradoxical hypertrichosis after laser therapy: A review. Vol. 36, *Dermatologic Surgery*. 2010. p. 291–8.
- 54 Radmanesh M. Paradoxical hypertrichosis and terminal hair change after intense pulsed light hair removal therapy. *J Dermatolog Treat*. 2009;20(1):52–4.
- 55 Kluger N, Hakimi S, Del Giudice P. Keloid occurring in a tattoo after laser hair removal. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(3):334–5.
- 56 Soden CE, Smith K, Skelton H. Histologic features seen in changing nevi after therapy with an 810 nm pulsed diode laser for hair removal in patients with dysplastic nevi. *Int J Dermatol*. 2001;40(8):500–4.
- 57 Martin JM, Monteagudo C, Bella R, Reig I, Jorda E. Complete regression of a melanocytic nevus under intense pulsed light therapy for axillary hair removal in a cosmetic center. Vol. 224, *Dermatology*. 2012. p. 193–7.

- 58 Jeune MLE, Autié M, Monnet D, Brézin AP. Ocular complications after laser epilation of eyebrows. *Eur J Dermatology*. 2007;17(6):553–4.
- 59 Asiri MS, Alharbi M, Alkadi T, Abouammoh M, Al-Amry M, ALZahrani Y, et al. Ocular injuries secondary to alexandrite laser-assisted hair removal. Vol. 52, *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2017. p. e71–5.
- 60 Mallat F, Chaaya C, Aoun M, Soutou B, Helou J. Adverse Events of Light-Assisted Hair Removal: An Updated Review. *J Cutan Med Surg*. 2023;
- 61 Helou J, Habre M, Soutou B, Maatouk I, Ibrahim T, Tomb R. Reversibility of hyperhidrosis post axillary depilatory laser. *Lasers Med Sci*. 2014;29(2):717–21.
- 62 Carter JJ, Lanigan SW. Incidence of acneform reactions after laser hair removal. *Lasers Med Sci*. 2006;21(2):82–5.
- 63 Eshleman EJ, LeBlanc M, Rokoff LB, Xu Y, Hu R, Lee K, et al. Occupational exposures and determinants of ultrafine particle concentrations during laser hair removal procedures. *Environ Heal A Glob Access Sci Source*. 2017;16(1):1–7.
- 64 Rivera I, Rivera Z. Piel-L. 2016. 27 sesiones de depilación láser y aún tengo pelo, ¿qué pasó? Available from: <https://piel-l.org/blog/43232>
- 65 Royo J, Moreno-Moraga J, Trelles MA. Clinical assessment of a new 755 nm diode laser for hair removal: Efficacy, safety and practicality in 56 patients. *Lasers Surg Med*. 2017;49(4):355–60.
- 66 Town G, Botchkareva N V., Uzunbajakava NE, Nuijs T, van Vlimmeren M, Ash C, et al. Light-based home-use devices for hair removal: Why do they work and how effective they are? *Lasers Surg Med*. 2019;51(6):481–90.
- 67 Al-Haddab M, Al-Khawajah N, Al-Ala'a A, Al-Majed H, Al-Shamlan Y, Al-Abdely M. The effect of waxing versus shaving on the efficacy of laser hair removal. *Dermatologic Surg*. 2017;43(4):548–52.
- 68 Lehavit A, Eran G, Moshe L, Assi L. A Combined Triple-Wavelength (755nm, 810nm, and 1064nm) Laser Device for Hair Removal: Efficacy and Safety Study. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(5):515–8.
- 69 Üstüner P, Balevi A, Özdemir M. Efficacy and safety of mascara dyeing as an adjunct to Alexandrite and Nd:YAG laser applications for removing thin and white-colored facial and axillary hair. *J Cosmet Laser Ther*. 2016;18(8):459–66.
- 70 Trelles MA, Almudever P, Alcolea JM, Cortijo J, Serrano G, Expósito I, et al. Cuttlefish ink melanin encapsulated in nanolipid bubbles and applied through a micro-needling procedure easily stains white hair facilitating photoepilation. *J Drugs Dermatology*. 2016;15(5):615–25.
- 71 Brauer JA, Neckman JP, Zelickson B, Vasily DB, Geronemus RG. A prospective study of axillary hair reduction in patients treated with microwave technology. *Dermatologic Surg*. 2017;43(4):558–65.
- 72 Shin H, Yoon JS, Koh W, Kim JY, Kim CH, Han KM, et al. Nonpigmented hair removal using photodynamic therapy in animal model. *Lasers Surg Med*. 2016;48(8):748–62.

Antioxidantes como compuestos quimiopreventivos del cáncer cutáneo

Franklin R. Vargas¹ , Miguel D. León¹ , Beatriz C. Angulo² , María G. Herrera¹ , Emily C. Acevedo¹ , Valery John³ .

<http://doi.org/10.70181/DV.2023.2.61.04>

Resumen:

En esta revisión se presentan los estudios realizados de ciertos antioxidantes utilizados para prevenir el cáncer de piel. Se destaca las diferentes rutas y mecanismos de acción sobre este órgano y sus componentes celulares, las formas de ingreso, vía ingesta, disposición alimentaria, y tópica. Se describe en cuales etapas, iniciación, promoción y/o progresión del cáncer son efectivas como moduladores de los sistemas de protección celular frente a radicales libres y especies reactivas de oxígeno.

Palabras clave: antioxidantes, cáncer, especies reactivas de oxígeno, piel, radicales libres, quimiopreención.

Antioxidants as chemopreventive compounds of skin cancer

Summary

In this review, studies of certain antioxidants used to prevent skin cancer are presented. The different routes and mechanisms of action on this organ and its cellular components, the forms of entry, via ingestion, food disposal, and topical, are highlighted. It describes the stages, initiation, promotion and/or progression of cancer that are effective as modulators of cell protection systems against free radicals and reactive oxygen species.

Key words: antioxidants, cancer, chemoprevention, free radicals, reactive oxygen species, skin.

Introducción

Las especies intermediarias reactivas del oxígeno (ERO) como el anión superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), los radicales hidroxilos (OH^\bullet) y el oxígeno singlete (1O_2) desempeñan un papel significativo en muchas condiciones patológicas, incluyendo el cáncer de piel. Las ERO aunque son especies de muy corto tiempo de vida, estas puede reaccionar con la proteína del ADN y los ácidos grasos insaturados provocando rompimiento de las cadenas de ADN, sus enlaces proteicos y daños oxidativos. La oxidación de lípidos producidas por las ERO pueden iniciar reacciones en cadena que potencian el daño oxidativo. En la piel, las ERO, son producidas por metabolismo de xenobióticos, como también por las radiaciones UV mediante la exposición a la luz solar. Los daños causados por estas ERO pueden provocar muchos trastornos, incluyendo el cáncer.

1. Laboratorio de Fotoquímica,
Instituto Venezolano de
Investigaciones Científicas I.V.I.C.

2. Laboratorio de Biogeoquímica,
Centro de Ciencias Atmosféricas y
Biogeoquímica, Instituto
Venezolano de Investigaciones
Científicas I.V.I.C.

3. Laboratorio de Química Analítica,
Centro de Química "Dr. Gabriel
Chuchani", Instituto Venezolano de
Investigaciones Científicas I.V.I.C.

Autor para correspondencia:
Franklin R. Vargas
E-mail: vargas2212@gmail.com

Recibido: 11-05-2023
Aceptado: 16-08-2023

La suplementación exógena de los antioxidantes proporciona protección contra el cáncer de piel. Este enfoque se conoce como quimio-prevención, que por definición es un medio de control en el que la aparición de esta enfermedad puede prevenirse, retrasarse o revertirse por completo mediante la administración de uno o más compuestos naturales y/o sintéticos. La definición ampliada de quimio-prevención del cáncer también incluye el tratamiento quimioterapéutico de lesiones precancerosas. La quimio-prevención difiere de la terapia por cáncer en el que el objetivo de dicho enfoque es reducir su tasa incidente. En los últimos años, los compuestos naturales, especialmente los antioxidantes, presentes en la dieta común y las bebidas consumidas por las poblaciones han ganado considerable atención como agentes quimioterapéuticos de gran potencialidad. Estos podrían provocar efectos quimiopreventivos en la piel. En el presente trabajo se discute el uso de antioxidantes para la prevención y posiblemente el tratamiento de cáncer de piel.

Desarrollo del cáncer de piel y antioxidantes

El desarrollo del cáncer de piel es un proceso complejo de múltiples etapas que es mejor explicado por un sistema de tres pasos (iniciación-promoción-progresión) mediado a través de diversos cambios celulares, tisulares, bioquímicos y moleculares. El modelo de piel de ratón para el estudio del cáncer en múltiples períodos ha proporcionado un marco conceptual para los mecanismos de carcinogénesis epitelial durante muchos años.

- La iniciación es el primer paso en la carcinogénesis cutánea multi-etapa que implica cambios genéticos inducidos por carcinógenos.

- El segundo paso es la etapa de promoción, que involucra muchos procesos donde las células iniciadas siguen una expansión clonal selectiva para formar lesiones pre-malignas visibles conocidas como papilomas.

- La etapa de progresión implica la conversión de papilomas a tumores malignos.

Los cancerígenos y promotores de tumores, directa o indirectamente, pueden generar ERO que son contrarrestados por los antioxidantes endógenos de manera efectiva. La evidencia acumulada ha sugerido que las ERO son importantes en todas las etapas del desarrollo del cáncer de piel¹.

Un desequilibrio entre especies pro-oxidantes y antioxidantes puede conducir al desarrollo de cáncer de piel. Muchos estudios han demostrado que la quimioprevención mediante estos exógenos compuestos es preventivo.

Quimioprevención del cáncer de piel mediante antioxidantes naturales

Es bien conocido que los factores cancerígenos ambientales son difíciles de controlar, como consecuencia de ello las personas han modificado sus hábitos dietéticos y aumentado el uso de productos para el cuidado de la piel, obteniendo así una protección y prevención ante eventos cancerosos probables. En los últimos años los compuestos naturales, muchos ya presentes en la dieta común, especialmente los antioxidantes, han ganado considerable atención como agentes quimiopreventivos contra varios tipos de cáncer, incluido el cáncer de piel. Estudios recientes han demostrado que los compuestos naturales presentes en la dieta/bebidas, como los polifenoles del té verde, el resveratrol, la curcumina, la silimarina, el jengibre y el sulfuro de dialilo, brindan defensa contra el desarrollo de este tipo de cáncer.

El resveratrol

El resveratrol (trans-3,5,4-trihidroxiestilbeno) es un antioxidante polifenólico natural presente en las uvas, las bayas, los cacahuetes y el vino tinto. En las plantas, el resveratrol actúa como una fitoalexina que protege contra las infecciones por hongos.

Las propiedades quimiopreventivas del resveratrol contra el cáncer fueron demostradas por primera vez cuando, en un modelo de ratón de carcinogénesis química, se descubrió que este antioxidante poseía actividad quimiopreventiva ante carcinomas en la piel. Estudios han encontrado que el resveratrol es efectivo contra las tres etapas principales de la carcinogénesis, es decir, iniciación, promoción y progresión². Este estudio demostró que este compuesto actúa como antioxidante y antimutágeno e induce la fase II de enzimas metabolizantes (actividad de anti-iniciación). Además, se encontró que el resveratrol media los efectos antiinflamatorios e inhibe la ciclooxigenasa y la hidroxiperoxidasa (actividad anti-promoción), también indujo la diferenciación de células de leucemia promielocítica humana (anti-progresión).

Los estudios realizados por Katiyar y colaboradores² han demostrado que el resveratrol inhibe la tumorigénesis en piel de ratón a través de la interferencia con vías de oxidantes reactivos y posiblemente mediante la modulación de la expresión de *c-fos* y TGF-B1. Es conocido que el promotor tumoral, éster de forbol, de 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA), estimula la proliferación celular a través de una activación rápida de la proteína quinasa C (PKC), seguida de una degradación gradual de la quinasa. En estos estudios la aplicación de TPA como promovedor de tumores a la piel del ratón resultó en:

- Una generación significativa de H₂O₂.
- Niveles mejorados de actividades de mieloperoxidasa y glutatión oxidado reductasa.
- Disminuciones en los niveles de glutatión y actividad de superóxido dismutasa.

Un pretratamiento de la piel con resveratrol resultó en la reversión de estos efectos. El tratamiento con resveratrol produjo también una inhibición del aumento mediado por TPA en la expresión de ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2), *c-myc*, *c-fos*, *c-jun*, TGF-B₁ y TNF- α .

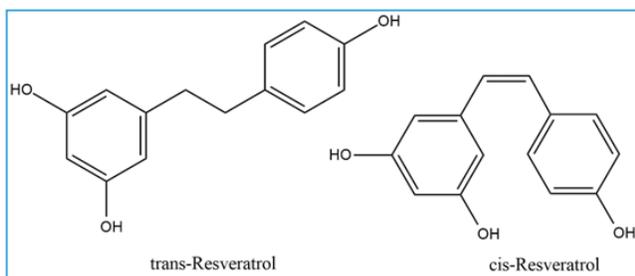


Figura 1.- Estructura del Resveratrol.

Polifenoles del té verde

Se ha demostrado el potencial quimiopreventivo contra el cáncer de piel de los polifenoles antioxidantes presente en té verde. El té es obtenido de las hojas de la planta *Camellia sinensis*, bebida popularmente consumida en el mundo. El té verde contiene muchos antioxidantes polifenólicos, que son responsables de su acción quimiopreventiva.

Los principales antioxidantes polifenólicos presentes en el té verde son epicatequina, epigallocatequina, (epicatequina-3-galato y

epigallocatequina-3-galato (EGCG). Con base a los estudios realizados, se cree que EGCG es el antioxidante con mayor potencial en té verde³. De hecho, los estudios han demostrado que la actividad antioxidante de EGCG es mucho mayor que la de los conocidos antioxidantes vitamina E y vitamina C.

En muchos modelos de piel de ratón, la aplicación tópica o el consumo oral de una mezcla polifenólica obtenida a partir del té verde, mostraron protección contra productos químicos, como así como la carcinogénesis de la piel inducida por UVB y las respuestas inflamatorias³.

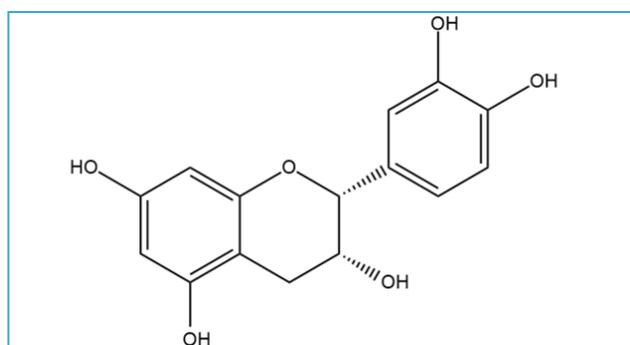


Figura 2.- Estructura de Epicatequina.

Las antocianinas (figura 3) también presentes presentes en el té verde y otras fuentes vegetales, ejercen una función foto-protectora, tanto en plantas como en animales. De hecho, son capaces de transformar el exceso de energía lumínica en calor. Los mecanismos de desactivación de los estados excitados son muy rápidos, lo cual dificulta el cruce entre sistemas entre el estado singlete y triplete. Por consiguiente, se previene la generación de especies reactivas de oxígeno (oxígeno singlete y radicales libres)³. Es muy factible que las moléculas de antocianinas sean muy efectivas para prevenir la formación de melanomas, bien sea en su estado basal y escamoso^{4,5}.

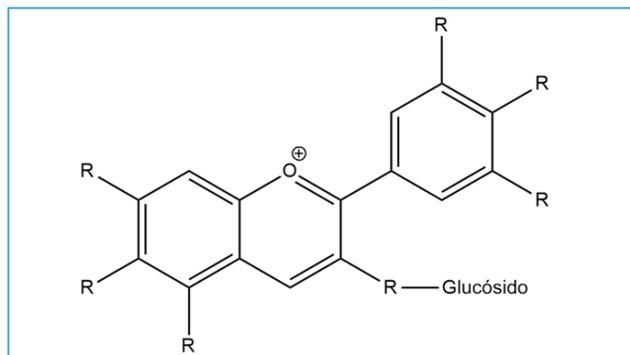


Figura 3. Molécula de antocianina

Quimiopreención del cáncer de piel con curcumina

La curcumina, un ingrediente amarillo de la cúrcuma (*Curcuma longa*), ha sido ampliamente investigado por su potencial quimiopreventivo del cáncer. Los estudios han demostrado que exhibe actividad antimutagénica en el Ames Salmonella test y posee actividad anticancerígena, ya que inhibe las lesiones neoplásicas inducidas químicamente en muchos órganos, incluida la piel, probablemente a través de un mecanismo antioxidante. Se ha demostrado que la curcumina mejora el contenido de GSH y la actividad de la glutatión-S-transferasa e inhibe la peroxidación lipídica y el metabolismo del ácido araquidónico en la piel del ratón⁶.

Se ha demostrado que inhibe la actividad iniciada por DMBA, (7,12-dimetilbenzo antraceno), carcinogénesis mamaria inducida en ratas y tumores de piel promovidos por TPA (12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato) en ratones. Esto sugiere que la curcumina inhibe el cáncer en las etapas de desarrollo de iniciación, promoción y progresión. También se ha demostrado que una aplicación tópica de curcumina da como resultado a una inhibición de la inducción mediada por TPA de la actividad epidérmica y a la estimulación de la incorporación de [³H]timidina en el ADN epidérmico⁶. Este tratamiento también resultó en una inhibición significativa de la oncogénesis cutánea promovida por TPA iniciada por DMBA en estos ratones.

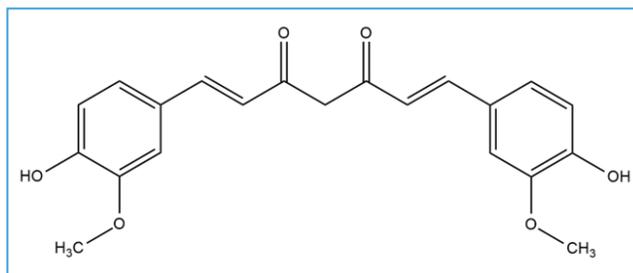


Figura 4.- Estructura del Curcumin.

Melatonina

La melatonina es un potente eliminador de radicales libres, especialmente hidroxilos que se generan en la piel por la radiación UV. Debido a que la melatonina es producida en el cuerpo humano por la glándula pineal, este puede mostrar un mecanismo de protección endógeno contra la radiación UV que induce daños oxidativos en la piel. La propiedad antioxidante in vitro de la

melatonina fue estudiada en un modelo de leucocitos bajo irradiación UV^{7,8}. Esta hormona también tiene propiedades anti-envejecimiento, que puede ser causadas por funciones inmunomoduladores y círculos reguladores biorrítmicos o por la misma actividad antioxidante en el humano⁹⁻¹³.

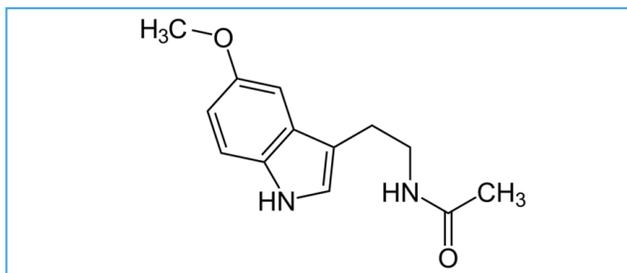


Figura 5.- Estructura de la Melatonina

Vitamina E

La vitamina E, cuya forma activa es llamada Tocoferol ha sido estudiada por sus efectos foto-protectores. Muchos de estos estudios han sido realizados en animales, y muy pocos sobre los efectos fotoprotectores de la vitamina E aplicada tópicamente en humanos. En ellos se ha demostrado una reducción significativa de las respuestas cutáneas agudas, como eritema y edema, formación de células de quemaduras solares, peroxidación de lípidos, formación de aductos de ADN, inmunosupresión y unión de fotosensibilizadores. La aparición de arrugas y tumores en la piel debido a la exposición crónica a los rayos UV disminuye con aplicación tópica de sus ésteres¹⁴⁻¹⁷.

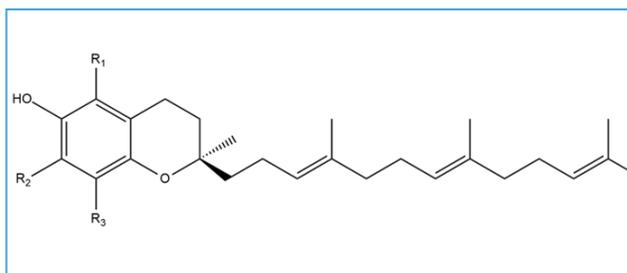


Figura 6.- Estructura de la Vitamina E.

Los ésteres de vitamina E deben hidrolizarse en la piel. La absorción para mostrar actividad antioxidante, la bioconversión de acetato de vitamina E a su forma antioxidante activa α -tocoferol es lenta y ocurre solo en menor medida. Como se demostró durante un

estudio en humanos, aplicación dos veces al día de una crema que contiene acetato de α -tocoferol durante 3 meses no dio como resultado ninguna evidencia de conversión dentro de la piel a su forma libre, aunque se absorbió sustancialmente. El menor efecto foto-protector del acetato de vitamina E aplicado tópicamente podría explicarse por una biodisponibilidad limitada en las capas superficiales de la piel.

La vitamina E, como antioxidante, es responsable de proteger los ácidos grasos poliinsaturados en las membranas contra la peroxidación lipídica, los radicales libres y el oxígeno singlete, por lo que se cree que es el antioxidante más importante que se encuentra dentro de las membranas lipídicas del cuerpo. Básicamente, el α -tocoferol es capaz de atrapar el radical peroxilo, que se produce por peroxidación de la membrana. Una molécula de α -tocoferol protege a 20.000 moléculas de ácidos grasos poliinsaturados. La vitamina E es el micronutriente más importante involucrado en la protección de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) de la oxidación. Se ha demostrado que la membrana de los glóbulos rojos, la membrana mitocondrial y el retículo endoplásmico contienen niveles relativamente altos de esta vitamina, variando de un individuo a otro. El contenido medio de α -tocoferol de LDL es de 6,5 moléculas por partícula de LDL. Los tocoferoles residen en la capa externa de la molécula de LDL (protegiendo la monocapa de fosfolípidos) y los carotenoides se acumulan en el núcleo interno (protegiendo los ésteres de colesterol).

Su deficiencia puede causar problemas nerviosos y anemia hemolítica leve en recién nacidos. Dosis altas de vitamina E provocan insuficiencia cardíaca congestiva. Hay varios otros factores dietéticos que afectan la necesidad de vitamina E, como el selenio (Se) y los ácidos grasos poliinsaturados. Se ha encontrado que el selenio mitiga la necesidad de vitamina E y, por lo tanto, la ingesta adecuada de vitamina E se vuelve aún más importante en personas que toman dietas bajas en Se.

La vitamina E es un poderoso antioxidante y tiene la capacidad de afectar las funciones inmunológicas y regular la actividad enzimática¹⁷. También puede reducir el estrés oxidativo, que es un factor importante en la patogenia de las enfermedades autoinmunes. La vitamina E es el principal antioxidante liposoluble presente en todas las membranas celulares, protege contra la peroxidación lipídica y previene la pérdida de fluidez de la membrana. Participa en el mantenimiento de la función de las células inmunitarias, una dieta rica en vitamina E reduce la producción de prostaglandinas de los macrófagos y aumenta las funciones inmunitarias celulares. Se considera que desempeña un

papel importante en el mantenimiento de la integridad de la membrana celular al limitar la peroxidación de lípidos por ERO. Los estados de deficiencia de vitamina E se asocian con una disminución de la producción de anticuerpos de las células B y la proliferación de células T ante la estimulación mitogénica y una mayor tasa de infección. Mientras que la suplementación con niveles dietéticos de vitamina E superiores a los recomendados mejora la inmunidad humoral y mediada por células^{16,17}.

Vitamina C

La vitamina C (ácido ascórbico, 2-oxo-L-treo-hexono-1,4-lactona-2,3-enediol) es un nutriente soluble en agua, esencial para el ser humano. Pocos estudios describen sus efectos fotoprotectores tras su aplicación tópica. Usando un modelo de piel porcina, se demostró que tópicamente la vitamina C aplicada solo es efectiva cuando se formula a alta concentración en un vehículo apropiado. Esta no actúa como protector solar. El modesto efecto fotoprotector de la vitamina C aplicada tópicamente puede ser explicado por su inestabilidad y facilidad de oxidación en vehículos acuosos¹⁸⁻²⁶. Esta vitamina es un cofactor de algunas reacciones enzimáticas, incluidas varias reacciones de síntesis de colágeno. Es necesaria para la formación de este, ayudando así a mantener la integridad de la piel y el tejido conectivo, los huesos, las paredes de los vasos sanguíneos y la dentina. Es esencial en la cicatrización de heridas y facilita la recuperación de quemaduras. La vitamina C también puede actuar como un agente antioxidante contra el estrés oxidativo y juega un rol crucial en la neutralización de los radicales libres en todo el cuerpo.

Muchos estudios sugieren que esta vitamina puede reducir el riesgo de ciertos tipos de cáncer. La actividad antioxidante del ácido ascórbico (un agente reductor) mediante la donación de electrones a diversas reacciones enzimáticas y no enzimáticas, lo hace muy eficaz en los sistemas biológicos. La vitamina C es uno de los mayores potenciadores del sistema inmunológico de todos los tiempos. Facilita la absorción de hierro y contribuye a la defensa inmunitaria al apoyar las diferentes funciones celulares tanto del sistema inmunitario innato como del sistema adaptativo. También es un supresor de la generación de las especies oxigenadas reactivas como el oxígeno singlete²²⁻²⁶.

Vitamina A

La vitamina A, compuesto liposoluble también llamado retinol, cuyo tipo más común es el betacaroteno, es ampliamente disponible en suplementos dietéticos, generalmente en forma de acetato y de

palmitato de retinilo. Es un notable compuesto antioxidante que puede desempeñar un papel en la prevención de ciertos tipos de cáncer. Se ha encontrado que los nutrientes ricos en vitamina A disminuye la incidencia de esta enfermedad, mientras que su deficiencia se ha relacionado con un mayor riesgo de infección. La vitamina A es primordial para el desarrollo y funcionamiento de los linfocitos T y B, reduciendo así las respuestas inmunitarias mediadas por células y anticuerpos específicos después de la inmunización. Esta vitamina puede prevenir la apoptosis normal de las células de la médula ósea, aumentando la cantidad de ellas, como también la del bazo y la sangre periférica. Esto indica su participación en la regulación de la homeostasis de este tejido²⁷⁻²⁸.

El β-caroteno y algunos otros carotenoides pueden prevenir la formación de oxígeno singlete inducida por la radiación ultravioleta. De hecho, esta especie puede iniciar y generar inmunosupresión^{29,30}.

Vitamina B3 – Niacinamida

La niacinamida, también conocida como nicotinamida (NAM), es una forma de vitamina B3.

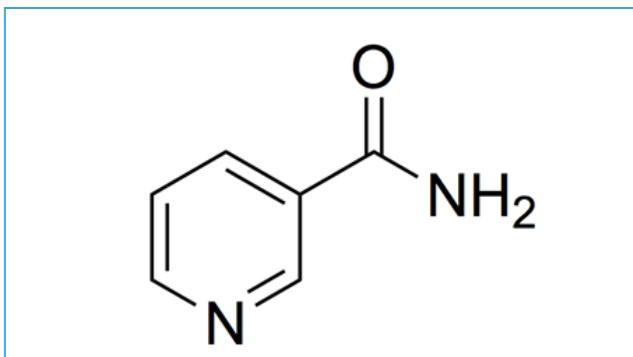


Figura 7.- Estructura de la Niacinamida (vitamina B3).

Este compuesto y el pirofosfato de fosforribosil se pueden convertir en mononucleótido de ácido nicotínico y fosfato mediante la enzima nicotinamida fosforribosiltransferasa. En los humanos, la niacinamida está involucrada en el trastorno metabólico llamado vía de señalización nad+ (cáncer). Esta ha sido usada en la prevención y/o cura de la pelagra³¹.

El suplemento de vitamina B3 llamado nicotinamida, redujo la tasa de nuevos cánceres de piel de células escamosas y de células basales en un 23% en comparación con el placebo después de 1 año

entre pacientes con alto riesgo de cáncer de piel. Esta también redujo el riesgo de desarrollar queratosis actínica, un pre-cáncer común de la piel³².

La acción anticancerígena de NAM probablemente esté relacionada con la capacidad de mejorar la reparación del daño del ADN inducido por los rayos UV y con el papel clave en el metabolismo de la energía celular. Su papel quimiopreventivo en el cáncer de piel no melanoma está relacionado con una actividad antiinflamatoria directa. NAM juega un papel importante en el control del metabolismo energético. Es un precursor de NAD+; sus efectos han sido investigados en la producción de energía y especies reactivas de oxígeno, así como en el control de la inflamación.

Genisteína

Las isoflavonas como la genisteína se encuentran en una serie de plantas que incluye los lupinos, habas, soja y psoralea. Este contiene variables grupos hidroxilo fenólicos y poseen excelentes propiedades de quelación del hierro y otros metales de transición, lo que les confiere una gran capacidad antioxidante. Desempeñan un papel esencial en la protección frente a los fenómenos de daño oxidativo. Además, tienen efectos terapéuticos en un elevado número de patologías, incluyendo la cardiopatía isquémica, la aterosclerosis y el cáncer.

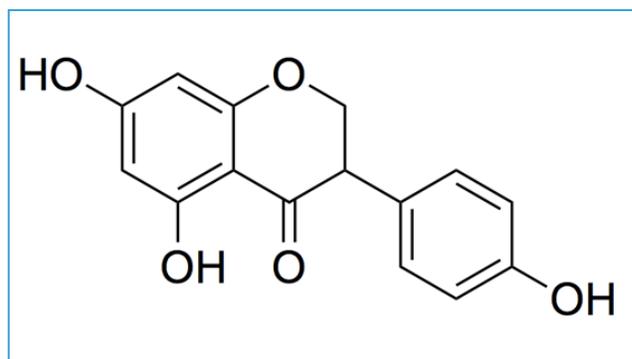


Figura 8.- Estructura de la Genisteína.

Genisteína, isoflavona de la soja (*Glycine max*), es un potente antioxidante e inhibidor de la tirosin quinasa. Ha mostrado bloquear las radiaciones UVA y UVB con efectos antifotocarcinogénicos y antifotoenvejecimiento. Su aplicación tópica en animales de experimentación tras la exposición a radiación UV redujo la inflamación y protegió frente a la fotoinmunosupresión. Otros

estudios han evidenciado que la genisteína aplicada de forma tópica inhibe la formación de tumores en animales sometidos a irradiación UV crónica³³.

Actividad antioxidante de derivados del aloe vera

El aloe vera es de las plantas más estudiadas por la comunidad científica. Debido a su alta concentración en antioxidantes, ayuda a neutralizar los radicales libres, que son los principales causantes del envejecimiento prematuro de nuestra piel, entre otros daños. Mediante los ensayos de quimioluminiscencia se pudo determinar la capacidad antioxidante de tres antraquinonas³⁴. Bajo estas condiciones metodológicas, se ha estudiado los derivados del Aloe vera, como son la Emodina (1), Aloe-emodina (2) y Rheina (3). Aunque estos compuestos tienen un moderado carácter fototóxico en condiciones aeróbicas, desarrollado por procesos de transferencia de energía al oxígeno, su capacidad de desactivar radicales hidroxilos fue evidente para las antraquinonas (1) y (3). Esto al ser comparada con las de las vitaminas E y C, resultaron ser similar. La capacidad antioxidante del compuesto (2) fue mucho menor que las anteriores. Estos resultados son de primordial interés para las aplicaciones fototerapéuticas de los derivados antraquinoides del Aloe vera a nivel clínico.

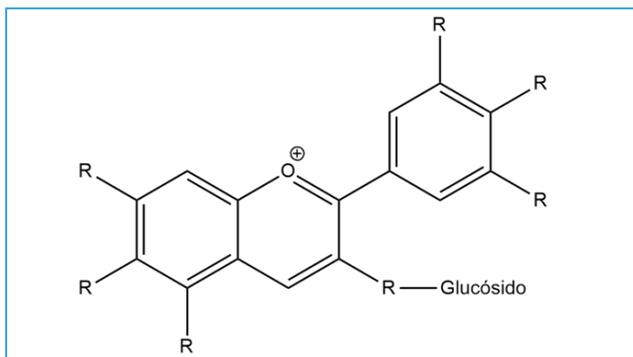


Figura 9.- Estructura de principales antraquinonas derivados del Aloe vera. (1) Emodina: R1 = OH, R2 = CH3; (2) Aloe Emodina: R1 = CH2OH, R2 = H; (3) Rheina: R1 = CO2H, R2 = H.

El aloe vera presenta propiedades anticancerígenas y antitumorales. Especialmente en los sarcomas blandos, es capaz de reducir el crecimiento del tumor o producir regresión del mismo³⁴⁻³⁶.

Otros antioxidantes

El skyrin es un producto natural proveniente de algunas especies de hongos, y es uno de los primeros agentes antidiabéticos no-peptídico de pequeño peso molecular. La habilidad del skyrin en inhibir radicales libres y especies oxigenadas reactivas ha sido determinada en sistemas libres de células usando la quimioluminiscencia del isoluminol y espectroscopía de absorción³⁷. La actividad antioxidante del skyrin se comparó con otros antioxidantes como la emodina, dipiridamol y las vitaminas C y E. Estos estudios mostraron que el skyrin atrapa especies reactivas de oxígeno ($\cdot\text{OH}$, 1O_2 , H_2O_2) y de radicales libres (galvanoxyl radical) en un grado similar a los últimos.

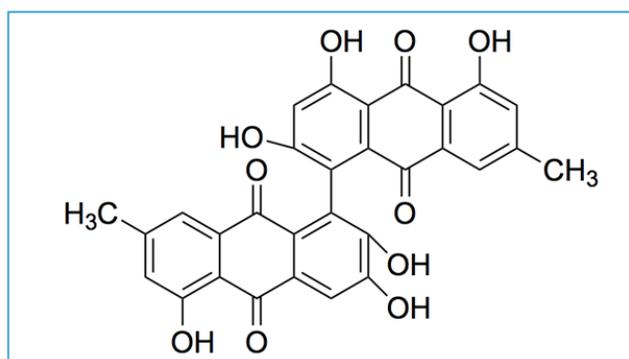


Figura10.- Estructura de skyrin.

Flavonoides como la apigenina, catequina, epicatequina, o-glicosilrutina y silimarina son polifenoles extraíbles de las plantas. Estos compuestos son potencial antioxidantes y anticancerígenos. Similarmente, la astaxantina es una molécula de carotenoide que se puede aislar a partir del alga verde *Haematococcus pluvialis*, es muy útil para prevenir la formación de radicales libres. Incluso, se considera como un mejor antioxidante que otros compuestos de su clase. Su principal acción es a través del atrapamiento de los radicales libres³⁸.

Conclusiones

El cáncer de piel es un problema potencial asociado con una mortalidad y morbilidad significativa en la población humana. Se estima que este tipo de cáncer ataca 1 de cada 7 habitantes al año. Más de un millón de nuevos casos de esta son diagnosticados anualmente en los Estados Unidos. Otro hecho preocupante sobre

dicha enfermedad es que existe un mayor riesgo para las personas con antecedentes de esta afección hacia otros tipos de cáncer letales. Ante estos hechos, es urgente la necesidad de desarrollar enfoques basados en mecanismos para la prevención y/o terapia del cáncer de piel. El concepto de quimioprevención por antioxidantes naturales ha tenido un gran auge en los últimos 10 años, siendo este un tremendo avance en el tratamiento de melanomas cutáneos. Esto es evidenciado por el hecho de que, en la actualidad, una variedad de productos cosméticos complementados con antioxidantes esté disponibles en los mostradores de cosmética de droguerías, supermercados y grandes almacenes●

Referencias

- 1 Hamid A, Aiyelaagbe O, Usman L, *et al.* Antioxidants: Its medicinal and pharmacological applications. *African J. Pure Appl. Chem.* 2010;4(8):142-51.
- 2 Katiyar S, Ahmad N, Mukhtar H. Green tea and skin. *Arch Dermatol.* 2000; 136:989-94.
- 3 Stoner GD, Mukhar H. Polyphenols as cáncer chemopreventive agents. *J Cell Biochem.* 1995;22:169-80.
- 4 Silva VO, Freitas AA, Maçanita AL, *et al.* Chemistry and photochemistry of natural plant pigments: The anthocyanins. *J Phys Org Chem.* 2016;29(11):594-99.
- 5 Diaconeasa Z, Ştirbu I, Xiao J, *et al.* Anthocyanins, vibrant color pigments, and their role in Skin cancer prevention. *Biomed.* 2020;8(9):336-76.
- 6 Huang MT, Newmark HI, Frenkel K. Inhibitory effects of curcumin on tumorigenes in mice. *J Cell Biochem.* 1997;27:26-34.
- 7 Tarocco A, Carocchia N, Morciano G, *et al.* Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms. *Cell Death & Disease.* 2019;10:317.
- 8 Ferlazzo N, Andolina G, Cannata A, *et al.* Is Melatonin the Cornucopia of the 21st Century. *Antioxidants.* 2020;9(11):1088.
- 9 Cagnoli CM, Atabay C, Kharlamova E, *et al.* Melatonin protects neurons from singlet oxygen induced apoptosis. *J Pineal Res.* 1995;18:222-26
- 10 Pieri C, Marra M, Moroni F, *et al.* Melatonin: A peroxy radical scavenger more effective than vitamin E. *Life Sci.* 1994;55:271-76.
- 11 Princ FG, Maxit AG, Cardalda C, *et al.* In vivo protection by melatonin against delta-aminolevulinic acid-induced oxidative damage and its antioxidant effect on the activity of haem cnzymes. *J Pineal Res.* 1998;24:1-8.
- 12 Fischer T, Scholz G, Knöll B, *et al.* Effect of melatonin as a radical scavenger on UV-irradiated, IL-3-stimulated leucocytes. *Arch Dermatol Res.* 1999;291:141.
- 13 Fischer TW, Scholz G, Knöll B, *et al.* Efficacy of melatonin compared to vitamin C and trolox as radical scavengers in UVB-irradiated, IL-3-stimulated leucocytes. *Arch Dermatol Res.* 2000;292:101.
- 14 Lemmo W. Potential interactions of prescription and over the counter medications having antioxidant capabilities with radiation and chemotherapy. *Int J cáncer.* 2015;13(11):2525-533.
- 15 Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, Lin JS. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: an updated systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2013;159(12):824-34.
- 16 Biesalski HK, Frank J. Antioxidants in nutrition and their importance for the anti- prooxidative balance in the immune system. *Immun Infekt.* 1995;23(5):166-73.
- 17 Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342(3):154-60.
- 18 Michels AJ. Artifacts, and fatal flaws: identifying limitations and opportunities in vitamin C research. *Nutrients.* 2013;5(12):5161-192.
- 19 Combs GF, McClung JM. The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health. U.S.A.: Acad Press. 2016. p. 1-628.
- 20 Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, *et al.* Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr.* 2003;22(1):18-35.
- 21 Cortés Jofré M, Rueda JR, Corsini Muñoz G, *et al.* Drugs for preventing lung cancer in healthy people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10.
- 22 Ye Y, Li J, Yuan Z. Effect of Antioxidant Vitamin Supplementation on Cardiovascular Outcomes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2013;8(2):1.
- 23 Krinsky NI, Beecher GR, Burk RF, *et al.* Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. *Inst Med.* 2000;19:95-185.
- 24 Bellows L, Moore R. Water-Soluble Vitamins: B-Complex and Vitamin C. *Food Nutr Ser Heal.* 2012;9312.
- 25 Thomas LD, Elinder CG, Tiselius HG, Wolk A. Ascorbic acid supplements and kidney stone incidence among men: a prospective study. *JAMA Intern Med.* 2013;173(5):386-88.
- 26 Khadim RM, Al-Fartusie FS. Antioxidant vitamins and their effect on immune system. *J Phys Conf Ser.* 2021;1853:012065.
- 27 Solomon NW. Vitamin A. En: Erdman J W, MacDonald I A, Zeisel S H, Editors. Present knowledge in nutrition. U.S.A.: Wiley; 2012. p. 149-84.
- 28 Rezaieyazdi Z, Sahebari M, Saadati N. Vitamin E and Autoimmune Diseases: A Narrative Review. *Rev Clin Med.* 2018;5(2):42-48.
- 29 Villamor E. Effects of vitamin A supplementation on immune responses and correlation with clinical outcomes. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(3):446-64.

- 30 Huang Z, Liu Y, Qi G, *et al.* Role of vitamin A in the immune system. *J Clin Med.* 2018;7(9):258.
- 31 Minoch R, Damian DL, Halliday GM, *et al.* Melanoma and nonmelanoma skin cancer chemoprevention: A role for nicotinamide. *Photodermatol. Photoimmunol Photomed.* 2018;34(1):5-12.
- 32 Giacalone S, Spigariolo CB, Bortoluzzi P, *et al.* Oral nicotinamide: The role in skin cancer chemoprevention. *Dermatol Ther.* 2021;34(3): e14892.
- 33 Wei H, Saladi R, Lu Y, *et al.* Isoflavone genistein: photoprotection and clinical implications in dermatology. *J Nutr.* 2003;133:3811S-19S.
- 34 Vargás F, Díaz Y, Carbonell K. Antioxidant and scavenging activity of emodin, aloe-emodin and rhein on free radical and reactive oxygen species. *Pharm Biol.* 2004; 42(4-5):342-48.
- 35 Vargás F, Rivas C, Medrano M. Interaction of Emodin, Aloe-emodin and Rhein with Human Serum Albumin. A Fluorescence Spectroscopic Study. *Toxicol Mech Methods.* 2004;14(4):227-31.
- 36 Vargás F, Rivas C, Díaz Y, *et al.* Antioxidant properties of hydroxyanthraquinone (Aloe vera-derivate). En: Govil JN, editors. *Recent Progress in Medicinal Plants, U.S.A.: Studium Press LLC; 2005. p. 147-58.*
- 37 Vargás F, Rivas C, Zoltan T, *et al.* Antioxidant and Scavenging Activity of Skyrin on Free Radical and some Reactive Oxygen Species. *Av. Quím.* 2008;3(1):7-14.
- 38 Davinelli S, Nielsen M, Scapagnini G. Astaxanthin in skin health, repair, and disease: A comprehensive review. *Nutrients.* 2018;10(4):522-34.
-

Acné e hirsutismo: evaluación y manejo

María Gabriela González Vianello¹, Ana María Sáenz²

<http://doi.org/10.70181/DV.2023.2.61.05>

Resumen:

El acné y el hirsutismo son enfermedades frecuentes principalmente en adolescentes y adultos jóvenes, que afectan de forma importante la calidad de vida de muchas mujeres. Ambas patologías en conjunto, son indicativas de hiperandrogenismo. Este puede estar asociado a una gran variedad de causas y posibles diagnósticos, que varían desde patologías frecuentes como el síndrome de ovario poliquístico, hasta patologías más infrecuentes como tumores malignos secretores de andrógenos. La historia clínica y el examen físico completo nos orienta a las diferentes etiologías, que, junto a exámenes complementarios y pruebas de imagen, nos permitirá corroborar el diagnóstico, y de esta manera poder iniciar un tratamiento adecuado para el paciente, así como un manejo multidisciplinario con otras especialidades como ginecología y endocrinología. Se plantea un algoritmo diagnóstico y de tratamiento, como abordaje para la evaluación y manejo de las pacientes con acné e hirsutismo.

Palabras clave: acné, hirsutismo, hiperandrogenismo.

Acne and hirsutism: evaluation and management

Summary

Acne and hirsutism are frequent diseases, mainly in adolescents and young adults, which significantly affect the quality of life of many women. Both pathologies together are indicative of hyperandrogenism. This can be associated with a wide variety of causes and possible diagnoses, ranging from frequent pathologies such as polycystic ovary syndrome, to more infrequent pathologies such as androgen-secreting malignant tumors. The clinical history and the complete physical examination guide us to the different etiologies, which together with complementary examinations and imaging tests, will allow us to corroborate the diagnosis, and in this way be able to initiate an adequate treatment for the patient, as well as a multidisciplinary management with other specialties such as gynecology and endocrinology. A diagnostic and treatment algorithm is proposed as an approach for the evaluation and management of patients with acne and hirsutism.

Keywords: acne, hirsutism, hyperandrogenism.

1. Médico Cirujano egresado de la Universidad Central de Venezuela. Residente de Postgrado de Dermatología y Sifilografía, Hospital Universitario de Caracas

2. Adjunto del Postgrado de Dermatología y Sifilografía, Hospital Universitario de Caracas.

Autor para correspondencia:
María Gabriela González Vianello
E-mail: gaby261294@gmail.com

Recibido: 10-06-2023
Aceptado: 12-03-2024

Introducción

El acné y el hirsutismo son motivos de consulta frecuente en la consulta del dermatólogo ya que afectan de forma importante la calidad de vida del paciente. En la mayoría de los casos, ambas patologías están asociadas a hiperandrogenismo. El conocimiento de sus posibles etiologías, junto a una historia clínica y examen físico exhaustivo, así como también un manejo multidisciplinario adecuado, nos permitirá llevar a cabo un diagnóstico y tratamiento acertado, que mejorará la angustia cosmética del paciente y su calidad de vida.

Generalidades

El acné es una enfermedad inflamatoria muy frecuente, compleja y multifactorial, de la unidad pilosebácea. Se presenta principalmente en adolescentes y adultos jóvenes, afectando a un 85% de la población mundial entre 12 a 25 años de edad¹.

El hirsutismo es un crecimiento excesivo de pelo terminal en las mujeres, con una distribución topográfica masculina, generalmente asociado a hiperandrogenismo en más del 80% de las pacientes^{2,3}. Afecta entre el 5 al 15% de las mujeres premenopáusicas a nivel mundial^{4,5}.

El hiperandrogenismo, es el aumento de la cantidad de andrógenos, los cuales son producidos por las glándulas suprarrenales y los ovarios, y en menor cantidad en otros tejidos como la piel^{4,6}. En las mujeres, los efectos de los andrógenos en la unidad pilosebácea pueden contribuir a acné, hirsutismo y alopecia androgénica en patrón femenino⁴.

La presencia de estas manifestaciones clínicas, no necesariamente indican anormalidad en los andrógenos. Es por esto, que el dermatólogo juega un papel fundamental en el reconocimiento, evaluación y manejo de estos signos y síntomas cutáneos que pueden ser marcadores de enfermedad sistémica^{2,4}.

Etiopatogenia

En la evaluación y manejo de un paciente con hirsutismo y acné es importante entender la etiopatogenia de ambas entidades. La

patogenia del acné es compleja y multifactorial. Existen 4 elementos claves para su aparición: la hiperproliferación epidérmica folicular, la producción del sebo por parte de la glándula sebácea, la colonización folicular por la bacteria *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), anteriormente denominado *Propionibacterium acnes*, y la inflamación y respuesta inmunológica^{1,7}.

Tanto la hiperproliferación epidérmica folicular como la producción del sebo por parte de la glándula sebácea, pueden estar influenciadas por la acción hormonal, en donde los andrógenos juegan un papel fundamental. Sin embargo, existen muchos factores propuestos en la hiperproliferación de queratinocitos que incluyen desde la estimulación androgénica, la disminución del ácido linoleico, aumento de la IL-alfa y efectos propios del *C. acnes*^{1,7}.

Los andrógenos estimulan las glándulas sebáceas y la formación del sebo. Esto produce hiperqueratinización folicular y aumento de adhesión de los queratinocitos, que conlleva a taponamiento folicular y formación de comedones, eventos que crean un ambiente favorable para la colonización de *C. acnes* que posteriormente inicia la respuesta inflamatoria característica del acné. Esta actividad de la glándula sebácea, no solo está regulada por los andrógenos, sino también por otras hormonas como los estrógenos, la hormona de crecimiento, la insulina, el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), las melanocortinas y los glucocorticoides⁷.

Los andrógenos son un tipo de hormonas esteroideas producidas principalmente por las glándulas suprarrenales y los ovarios, así como también por la placenta, el cerebro y la piel. El hipotálamo regula la producción de andrógenos en el ovario al secretar la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), la cual promueve la secreción de hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculo estimulante (FSH). La LH estimula las células de la teca folicular para convertir el colesterol en androstenediona y en testosterona, los cuales pueden ser liberados al torrente sanguíneo o convertidos en estrógenos en los ovarios⁴.

De igual forma, el hipotálamo secreta la hormona liberadora de corticotropina, la cual estimula la hipófisis anterior para secretar la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y esta a su vez estimula las glándulas suprarrenales para producir los andrógenos: dehidroepiandrosterona (DHEA) y la androstenedione⁴. La DHEA

puede ser convertida a dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) que actúa como reservorio de DHEA y otros andrógenos⁴.

La piel tiene la capacidad de producir esteroides sexuales a partir del colesterol^{4,7}. Las glándulas sebáceas poseen receptores androgénicos necesarios para la producción del sebo y 3 enzimas metabolizadoras de esteroides: 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa y 5α-reductasa⁷.

La 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa convierte la DHEA en androstenediona. Existen dos tipos de esta enzima, tipo I y tipo II, siendo la primera la presente en la piel. Posteriormente la 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa convierte la androstenediona en testosterona y por último dicha testosterona es absorbida por la célula y es convertida a dihidrotestosterona (DHT) por la 5α-reductasa⁷. (Figura 1).

La 5α-reductasa también tiene dos isoenzimas, tipo I y tipo II. La 5α-reductasa tipo I se encuentra en los sebocitos de la cara, glándulas sudoríparas, queratinocitos y fibroblastos, mientras que la 5α-reductasa tipo II se encuentra principalmente en los folículos pilosos⁴. La 5α-reductasa tipo I tiene mayor actividad en aquellos pacientes propensos al acné en cara, pecho y espalda¹. Es por esto, que la producción de andrógenos cutáneos, puede también contribuir al aumento de los niveles de andrógenos sanguíneos y tener repercusiones sistémicas⁴.

Los andrógenos más potentes son la testosterona y la DHT, siendo esta última el andrógeno con mayor afinidad a los receptores de andrógenos. En las mujeres, los niveles séricos de andrógenos en orden decreciente son: DHEA-S, DHEA, androstenediona, y en menor concentración, la testosterona y la DHT^{4,7}. Por último, la testosterona y la DHT al unirse al receptor de andrógenos, estimulan la proliferación de las glándulas sebáceas e incrementan la producción del sebo⁴.

A pesar de lo anteriormente descrito, los niveles séricos de andrógenos no se correlacionan con la presencia y la severidad del acné, sin embargo, los niveles de andrógenos tisulares sí juegan un papel importante en su patogenia. Es por esto que a pesar de que la producción del sebo mediada por andrógenos es necesaria, no es suficiente para la formación del acné⁴.

Los estrógenos también cumplen un rol importante en la patogenia del acné. A pesar de no estar bien definida su función, se conoce que la administración de estrógenos en cantidades suficientes, disminuyen la producción del material sebáceo. Los estrógenos afectan la producción del sebo a través de varios mecanismos. Al oponerse directamente a los efectos de los andrógenos en la glándula sebácea, al inhibir la producción de andrógenos en el ovario por medio de retroalimentación negativa gracias a la liberación de gonadotropinas hipofisarias y por la regulación de genes implicados en el crecimiento de las glándulas sebáceas o producción de lípidos^{1,7}.

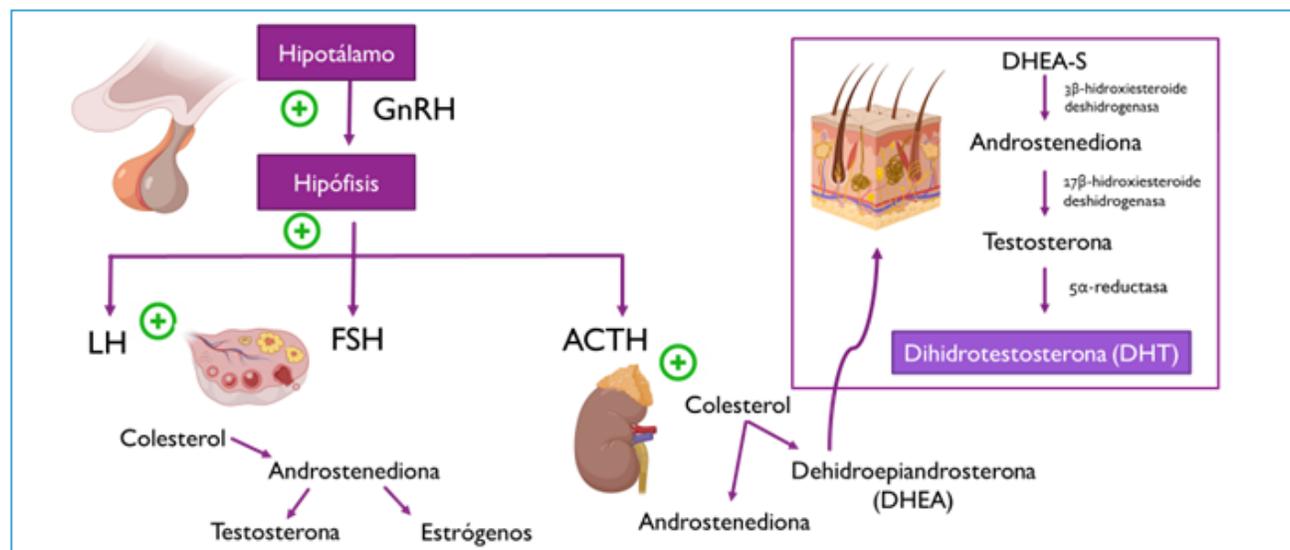


Figura 1. Vías de formación de andrógeno.
Fuente: Propia del autor con BioRender.com

En relación al hirsutismo, la mayoría de las mujeres tienen niveles séricos elevados de andrógenos. La DHT, al igual que en el acné, es el andrógeno más implicado en la patogenia, ya que produce la transición del pelo velloso a pelo terminal, tanto durante la pubertad como en el hirsutismo patológico. Este andrógeno se une a los receptores androgénicos en las células de la dermis papilar y promueven la expresión de genes que incrementan el tamaño celular, la división y la maduración de los queratinocitos foliculares, estimulando y prolongando la fase anágena del crecimiento del pelo terminal⁴.

Sin embargo, dicha regulación hormonal, depende de la zona corporal involucrada, ya que zonas como las cejas y las pestañas son insensibles a los andrógenos. La zona del pubis y las axilas son sensibles a concentraciones bajas de andrógenos mientras que la cara, el pecho, la espalda y el abdomen requieren mayores cantidades de andrógenos para su estimulación. Es por esto, que las pacientes con hiperandrogenismo, presentan aumento del pelo terminal en áreas características de un patrón de distribución masculino³.

En el cuero cabelludo, es el único lugar donde ocurre lo contrario. Los andrógenos en los folículos pilosos del cuero cabelludo producen una reducción en el tiempo de la fase anágena. La DHT estimula la papila dérmica produciendo la transición de pelo terminal a pelo velloso, conllevando a una pérdida del pelo. Por esta razón, se puede observar una alopecia androgénica en patrón femenino en pacientes con hiperandrogenismo^{3,4}.

A diferencia del acné, la mayoría de las pacientes con hirsutismo (más del 80%), presentan niveles elevados de andrógenos, siendo la primera causa el síndrome de ovario poliquístico (SOP) en más del 70%. Existen otras causas de hirsutismo como el hiperandrogenismo idiopático (15%), hirsutismo idiopático (10%), la hiperplasia adrenal congénita no clásica o de comienzo tardío (3%), tumores ováricos o suprarrenales, secretores de andrógenos (0,3%), síndrome de Cushing, hiperprolactinemia, acromegalia, causas iatrogénicas por fármacos, hermafroditismo verdadero, entre otros^{2,3,8}.

Evaluación

Para evaluar a un paciente con acné e hirsutismo, es importante realizar la historia clínica completa que incluya el examen físico

exhaustivo (Figura 2). Se debe iniciar la anamnesis, con los antecedentes médicos del paciente, interrogar signos y síntomas de alopecia, seborrea y galactorrea, edad de inicio de los síntomas, rapidez del crecimiento del pelo, menarquia, embarazos previos, ciclos menstruales, antecedentes familiares, tratamientos cosméticos previos para el hirsutismo y medicamentos (esteroides anabólicos, glucocorticoides, anticonceptivos orales con progestágenos androgénicos, minoxidil, ciclosporina)³.

Un hirsutismo de inicio brusco y evolución rápida nos puede orientar a un tumor secretor de andrógenos, así como también signos de virilización como voz grave, atrofia mamaria, clitoromegalia, amenorrea y aumento de masa muscular. La presencia de ciclos menstruales irregulares, indican la posibilidad de patologías ováricas como el síndrome de ovario poliquístico (SOP), en lugar de patologías de origen suprarrenal³.

La galactorrea debe orientarse a causas de hiperprolactinemia como un adenoma hipofisario secretor de prolactina. El antecedente familiar de infertilidad, hirsutismo o ambas, puede sugerir hiperplasia adrenal congénita de comienzo tardío o no clásica, la cual consiste en la deficiencia congénita parcial de una de las enzimas implicadas en la síntesis de corticosteroides suprarrenales, siendo responsable en el 95% la deficiencia de 21-hidroxilasa, resultando en niveles elevados de 17-hidroxiprogesterona^{2,3}.

Al examen físico, las lesiones típicas del acné, son comedones cerrados o abiertos, pápulas, nódulos y cicatrices, localizadas en cara, espalda, pecho y hombros. En pacientes con SOP el acné suele aparecer en la porción inferior de la cara y el cuello. El grado de severidad de las lesiones del acné se clasifican en leve (menor a 20 lesiones), moderado (entre 20 a 50 lesiones) y severo (más de 50 lesiones)^{1,7}.

Se debe examinar la aparición de pelo terminal en barba, bigote, tórax o área mamaria, espalda, brazos, muslos, pubis, parte inferior del abdomen y glúteos, áreas típicas de distribución topográfica masculina del hirsutismo. La escala de evaluación del hirsutismo de Ferriman-Gallwey modificada permite establecer la presencia de hirsutismo y clasificarlo en moderado y severo, con base a las 9 áreas del cuerpo sensibles a andrógenos anteriormente mencionadas, con un puntaje del 1 al 4 para cada área. Con puntaje mayor a 8 puntos, se realiza el diagnóstico de hirsutismo. Entre 8 a 15 puntos se considera un hirsutismo leve, y mayor a 25 puntos es un hirsutismo severo⁸.

Las limitaciones de esta escala se deben a tratamientos previos cosméticos y la subjetividad del observador, así como también la variabilidad por razas, donde se puede considerar hirsutismo con valores menores a 8 puntos en caucásicas y asiáticas. Es importante diferenciar el hirsutismo de la hipertrichosis, que consiste en un crecimiento excesivo del pelo en cualquier lugar del cuerpo^{2,8}.

Una vez que tenemos el diagnóstico clínico de acné e hirsutismo, se debe realizar una exploración física completa. Se deben medir peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y signos vitales, en especial la tensión arterial que puede orientar a causas suprarrenales. El fototipo de piel y la raza es importante, ya que los individuos morenos suelen ser más hirsutos que los rubios o pelirrojos, así como las mujeres asiáticas³.

Otros signos cutáneos como la acantosis nigricans (piel oscura, gruesa, apariencia aterciopelada en pliegues con distribución simétrica) nos orienta a la presencia de resistencia a la insulina y SOP, así como las estrías violáceas, facies cushingoide (cara de luna) y la formación de hematomas espontáneos pueden sugerir hipercortisolismo (síndrome de Cushing). Entre los síntomas adicionales de SOP podemos encontrar obesidad, acné, alopecia, resistencia a la insulina, infertilidad y acantosis nigricans. La prevalencia de las manifestaciones cutáneas en el SOP es cerca del 90%, siendo la más común el acné vulgar. La mayoría de estas manifestaciones cutáneas, a excepción del acné, están asociadas a un aumento del IMC^{3,9,10}.

La alopecia asociada a hiperandrogenismo en las mujeres se caracteriza por adelgazamiento del pelo terminal en pelo velloso, localizado en región frontal, región superior de la cabeza (coronilla) y en la región temporal del cuero cabelludo, usualmente con retención de la línea frontal, y es más frecuente a medida que aumenta la edad^{3,4}. También se debe evaluar la presencia de seborrea en cara, cuero cabelludo, pecho y espalda. Si se sospecha de tumores secretores de andrógenos, se debe buscar masas palpables en abdomen o pelvis, clitoromegalia y aumento de masa muscular⁸⁻¹⁰.

La presencia de acné, hirsutismo, seborrea y alopecia androgénica, nos orienta al diagnóstico de síndrome SAHA (seborrea, acné, hirsutismo y alopecia). La seborrea se presenta en el 100% de los casos, mientras que las otras manifestaciones cutáneas pueden variar en cada paciente. Esta condición puede ser clasificada en 4 tipos: idiopática, ovárica, adrenal e hiperprolactinémica; y puede ser asociada a SOP, obesidad e infertilidad^{2,11}.

El hirsutismo es considerado un fuerte indicador de hiperandrogenismo, ya que más del 80% de las causas de hirsutismo está asociado a hiperandrogenismo, mientras que el acné y la alopecia androgénica por sí solos, son marcadores menos específicos para hiperandrogenismo. Es por esto, que, a todo paciente con hirsutismo, se deben indicar estudios hormonales^{4,9}.

El objetivo principal de la evaluación hormonal es identificar niveles elevados significativos de andrógenos para descartar tumores secretores de estos últimos¹⁰. Los estudios sugieren que el acné que no responde a tratamientos tradicionales, como el uso de isotretinoína, puede sugerir una anomalía en los andrógenos en las mujeres, por lo tanto, también se deben realizar los estudios endocrinológicos⁴.

Los estudios hormonales iniciales deben incluir testosterona total, globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), testosterona libre, DHEA-S y gonadotropina coriónica humana beta (β -HCG), realizados en los primeros 7 días del ciclo menstrual y no deben estar en terapia hormonal por lo menos desde 4 a 6 semanas antes de las pruebas. Toda mujer con alteración hormonal, debe ser referida a un endocrinólogo y a un ginecólogo, para un manejo multidisciplinario adecuado^{1,4}.

La testosterona libre es el mejor indicador para el hiperandrogenismo, incluso mejor que la testosterona total, especialmente en pacientes con niveles elevados moderados de andrógenos. La testosterona libre se calcula a partir de los niveles de testosterona total y SHBG. Los niveles de DHEA-S, que representan el reservorio de la testosterona circulante y la DHT son útiles para evaluar la producción adrenal de los andrógenos. Valores de DHEA-S en el rango de 4000 a 8000 ng/dl puede estar asociado a hiperplasia adrenal congénita, mientras que valores mayores a 8000 ng/dl pueden ser asociados a un tumor adrenal. Los niveles de androstenediona y de LH y FSH no son de gran utilidad por lo tanto no se recomiendan de rutina^{1,4}.

Otras pruebas adicionales como prolactina y función tiroidea, se indican en aquellos pacientes con sospecha de hiperprolactinemia o alteración tiroidea únicamente, así como el cortisol sérico y cetoesteroides en orina de 24 horas en presencia de un Síndrome de Cushing o hipercortisolismo. Ante la sospecha de hiperplasia adrenal congénita no clásica, se debe realizar niveles de 17-hidroxiprogesterona en la mañana, incluso si los niveles de testosterona total y libre están normales, ya que es un medidor de la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa^{4,8,10}.

En pacientes con un perfil androgénico normal, que puede ser en el 18.5% de las pacientes, sin características clínicas que sugieran

REVISIÓN

exceso de andrógenos o anomalías metabólicas, no es necesario realizar otros exámenes y puede ser manejado únicamente por el dermatólogo. Por otro lado, los niveles elevados de andrógenos pueden significar desórdenes endocrinos como la hiperplasia adrenal congénita, SOP, tumores secretores de andrógenos en especial cuando los valores son tan elevados como una testosterona total mayor a 200 ng/dl o DHEA-S mayor a 8000 ng/ml^{4,10}.

En SOP puede haber un aumento de LH, de la ratio LH/FSH, y de la testosterona total, sin embargo, no es necesaria la presencia de alteración hormonal para diagnosticar SOP⁹. El diagnóstico de SOP se realiza mediante los criterios diagnósticos de Rotterdam del 2003 con la presencia de 2 de los siguientes 3 criterios: anovulación y/o oligoovulación (menos de 8 menstruaciones en un período mayor a 12 meses), signos clínicos y/o paraclínicos de hiperandrogenismo y, por último, ovarios poliquísticos en el ultrasonido (más de 12 folículos en cada ovario con una medida de 2-9 mm de diámetro y/o un volumen ovárico mayor a 10 ml)⁹.

En pacientes sin otros síntomas ni signos sugestivos de otras patologías, ciclos menstruales regulares y con andrógenos séricos

ligeramente elevados se puede tratar de un hiperandrogenismo idiopático, a diferencia del hirsutismo idiopático que se presenta en pacientes con ciclos menstruales regulares y andrógenos séricos dentro de límites normales, también en ausencia de otras características clínicas o paraclínicas que sugieran otras causas de hirsutismo. Es por esto, que el hiperandrogenismo idiopático y el hirsutismo idiopático son diagnósticos de exclusión, cuando ya han sido descartadas otras posibilidades diagnósticas. La patogenia del hirsutismo idiopático es poco conocida, sin embargo, se cree que se debe a una hiperrespuesta intrínseca de los receptores androgénicos y una actividad aumentada de la enzima 5 α -reductasa dentro del folículo piloso¹¹.

Los estudios de imagen se realizan únicamente si hay sospecha clínica de alguna patología ovárica o tumoral. El estudio de imagen de elección es el ultrasonido transvaginal, para aquellos casos sugestivos de SOP o tumor ovárico. Para evaluar tumores secretores de andrógenos, tanto de origen ovárico o suprarrenal, se puede indicar tomografía axial computarizada (TAC) o Resonancia magnética nuclear (RMN) de abdomen y pelvis. En un paciente con hiperprolactinemia se pueden realizar estudios de imagen de la glándula pituitaria^{4,8}.

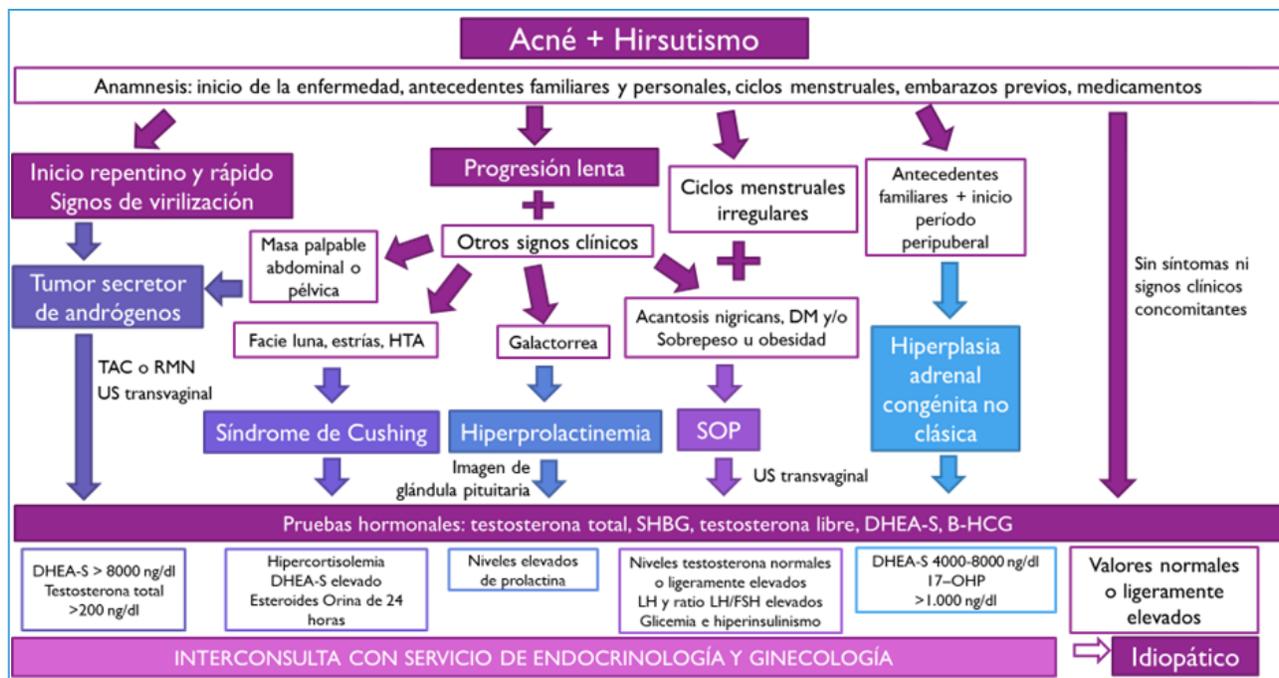


Figura 2. Algoritmo diagnóstico.
Fuente: Propia del autor

Manejo

La estrategia terapéutica del acné y el hirsutismo consiste en un manejo multidisciplinario entre el dermatólogo, el endocrinólogo y el ginecólogo. En ocasiones, también junto a psicólogos y nutricionistas. El algoritmo terapéutico se evidencia en la figura 3.

Con base a la severidad del acné, se indicarán tratamientos tópicos o sistémicos. En formas leves a moderadas de acné inflamatorio y no inflamatorio, se pueden utilizar medicamentos tópicos únicamente, con excelentes resultados, como retinoides tópicos (adapaleno, tretinoína y tazaroteno), peróxido de benzoilo (PBO), ácido azelaico y antibióticos tópicos (clindamicina, eritromicina y dapsona), en terapias combinadas^{1,7}. La asociación de adapaleno y PBO es el tratamiento más efectivo en acné leve a moderado¹². También se recomienda el uso de antibióticos de amplio espectro vía oral como las tetraciclinas, para el acné inflamatorio^{1,7}.

En acné severo se recomienda el uso de tratamientos tópicos y sistémicos con isotretinoína vía oral. Tanto la isotretinoína como las tetraciclinas tienen efectos teratogénicos, por lo tanto, no deben ser indicadas en pacientes embarazadas o en búsqueda de embarazos. De igual forma, no deben administrarse de forma simultánea, ya que su interacción medicamentosa puede conllevar al desarrollo de pseudotumor cerebri^{1,7}.

Debido al riesgo de efectos psiquiátricos con el uso de isotretinoína como depresión, suicidio y psicosis, es importante la valoración de un psicólogo o psiquiatra en aquellos pacientes con disminución de la autoestima y episodios depresivos, debido al acné y el hirsutismo. Además, se debe indicar perfil hepático y lipídico, al inicio, a las 4 y 8 semanas de la terapia con isotretinoína¹.

En el contexto de una paciente con acné e hirsutismo, los anticonceptivos orales combinados (estrógenos y progestina) son la primera línea de tratamiento en mujeres que no quieren quedar embarazadas, ya que el objetivo es contrarrestar los efectos de los andrógenos en las glándulas sebáceas^{1,8}.

Los mecanismos de acción a través del cual mejoran tanto el acné como el hirsutismo consisten en: disminuir la cantidad de andrógenos gonadales a través de la supresión de LH; los estrógenos incrementan los niveles de SHBG que disminuyen la

cantidad de testosterona libre; inhiben la actividad de la 5 α -reductasa previniendo la conversión de testosterona a DHT más potente; y por último las progestinas tiene un efecto antiandrogénico al bloquear los receptores de andrógenos en los queratinocitos y sebocitos^{1,6,10,13}.

Los anticonceptivos orales combinados recomendados para acné e hirsutismo (cuando el origen no es tumoral), consisten en la combinación de etinilestradiol (0.03 a 0.035 mg) con progestinas con propiedades antiandrogénicas. Las dos progestinas con efectos antiandrogénicas más utilizadas son el acetato de ciproterona y la drospirenona, esta última es la única aprobada por la FDA en Estados Unidos^{1,6,10}.

Las progestinas de 3era generación tienen menor actividad androgénica intrínseca (gestodeno, desogestrel y norgestimato) que las progestinas de 1era y 2nda generación, por lo tanto, también suelen ser recomendadas en el tratamiento del acné^{1,13}. El uso de terapias hormonales en el acné, tiene como ventaja que puede reducir la duración del uso de antibióticos¹⁴.

Los anticonceptivos orales están contraindicados en pacientes obesas, fumadoras e hipertensas mayores a 35 años, historia familiar de trombosis, hipertrigliceridemia y en lupus eritematoso sistémico con enfermedad vascular. En estos casos donde los anticonceptivos orales combinados están contraindicados o son inefectivos se puede considerar como tratamiento de segunda línea otras terapias antiandrogénicas como la espironolactona, finasteride o el dutasteride, los cuales deben ser evitados durante el embarazo por sus efectos teratogénicos^{8,10}.

La espironolactona es un antagonista de la aldosterona, con propiedades mineralocorticoides y antiandrogénicas, posee una estructura similar a las progestinas, es de bajo costo y buen perfil de seguridad. Tiene un impacto importante en el acné y en el hirsutismo, debido a los efectos antiandrogénicos, incluso cuando no exista elevación de los andrógenos séricos^{10,15}.

La espironolactona compete con la DHT en los receptores de andrógenos. También tiene un efecto inhibitor en la 5 α -reductasa y a dosis altas inhibe otras hormonas involucradas en la síntesis de andrógenos. Se indica 100 mg a 200 mg al día y tiene eventos adversos como: irregularidad menstrual, sensibilidad mamaria, hiperkalemia, hiponatremia, disminución de la libido, mareos,

náuseas, cefalea, poliuria y fatiga. Se considera un fármaco categoría C en el embarazo por riesgo de aborto espontáneo, teratogenicidad y feminización del feto^{1,8,10,15}.

El finasteride es un inhibidor de la 5 α -reductasa tipo II, tiene efectos teratogénicos y tiene mejor efectividad al combinarse con espironolactona. El flutamide es un bloqueador del receptor androgénico, por lo tanto, no permite la unión del DHT. Es hepatotóxico y teratogénico, por lo que su administración es limitada por sus efectos adversos^{1,8,10}.

Los agonistas de la GnRH, como el leuprolide, inhiben las gonadotropinas y disminuyen la producción ovárica de andrógenos, pero también de los estrógenos, conllevando a una mejoría del hirsutismo, en especial en pacientes con hiperandrogenismo ovárico. Se administran usualmente en unión con anticonceptivos orales combinados para eliminar los efectos de la deficiencia estrogénica^{8,10}. Debido a sus efectos adversos antiandrogénicos, se recomienda sólo en pacientes con hiperandrogenismo severo y cuando los otros tratamientos descritos no son efectivos⁸.

Para mujeres con hiperplasia adrenal congénita clásica por deficiencia de la 21-hidroxilasa, los glucocorticoides son efectivos

en el tratamiento del hirsutismo y el acné, sin embargo, en la no clásica, son menos efectivos y son indicados únicamente cuando el tratamiento con terapia antiandrogénica y anticonceptivos orales combinados son inefectivos¹⁰.

La eflornitina tópica, es el único medicamento aprobado para el tratamiento del pelo facial no deseado en mujeres, ya que ha demostrado retardar el ciclo de crecimiento del pelo y puede ser utilizado en combinación con otras técnicas. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la ornitina decarboxilasa, acortando la fase anágena del folículo piloso¹¹.

El tratamiento para pacientes con SOP consiste en la pérdida de peso, anticonceptivos orales, medicamentos antiandrogénicos anteriormente mencionados y metformina, que, a pesar de no tener efectos directos sobre el acné y el hirsutismo, son necesarios para el tratamiento metabólico, por lo cual amerita valoración por el endocrinólogo. Los cambios de hábitos alimenticios y ejercicio, para la pérdida de peso, pueden ir de la mano de un nutricionista para un manejo multidisciplinario adecuado^{10,11}.

Existen métodos alternativos dermocósméticos para mejorar la disminución del pelo en el hirsutismo, como el afeitado, depilación,

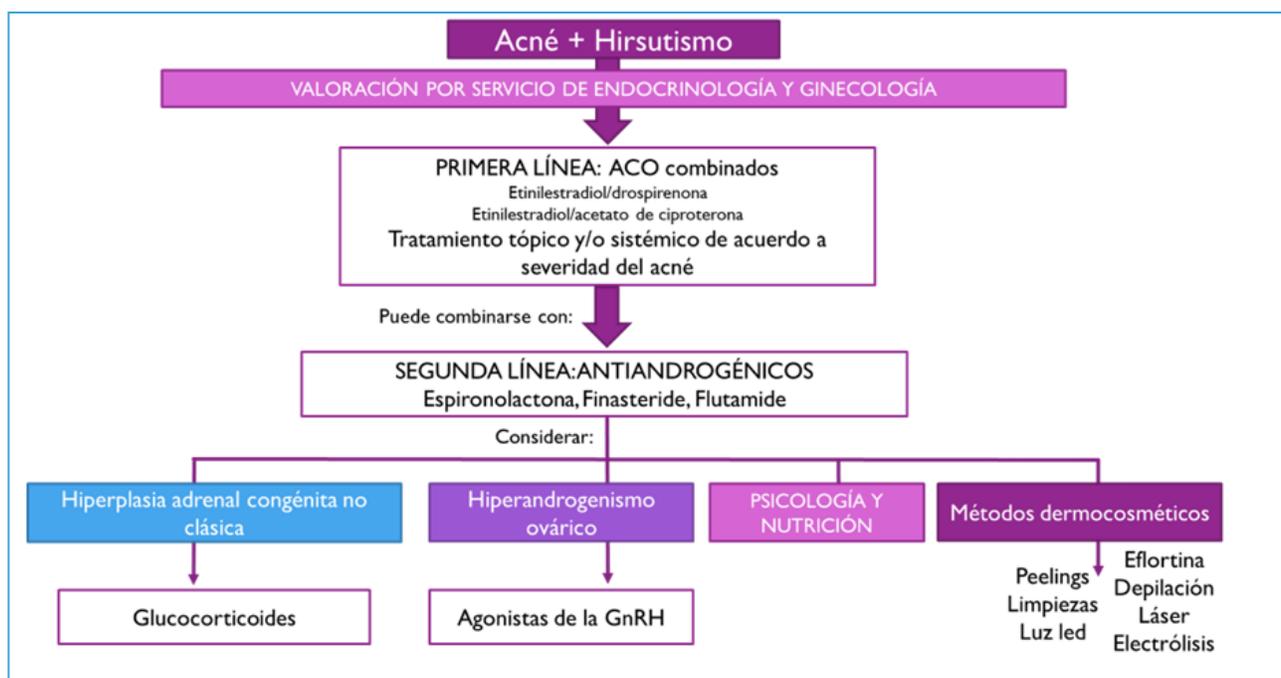


Figura 3. Algoritmo terapéutico.
Fuente: Propia del autor

depilación, láser y electrolisis, siendo el láser el tratamiento más recomendado, así como para el acné las limpiezas faciales, peelings químicos, láser y luz led. Sin embargo, estos tratamientos deben ser utilizados en combinación con las terapias farmacológicas antes descritas^{8,10}.

Conclusiones

El acné y el hirsutismo son entidades complejas, multifactoriales y con múltiples etiologías asociadas, donde los andrógenos juegan un papel fundamental en la mayoría de los casos. El conocimiento de la etiopatogenia de ambas enfermedades, así como también las posibles causas, permitirá al dermatólogo, realizar un abordaje diagnóstico y terapéutico adecuado, y junto a un manejo multidisciplinario, logrará mejorar la calidad de vida del paciente de forma importante ●

Referencias

- 1 Goh C, Cheng C, Agak G, *et al.* Acne vulgaris. En: Kang S, Aamagai M, Bruckner AL, *et al* (ed). Fitzpatrick's Dermatology: 9th edition. United States: Mc Graw Hill Education; 2019. p. 1391-1418.
- 2 Camacho FM. Hipertrichosis e hirsutismo. En: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L (ed). Dermatología. Cuarta edición. España: ELSEVIER; 2018. p. 1188-1202.
- 3 Ehrmann DA. Hirsutismo y virilización. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J (ed). Harrison Principios de Medicina Interna: 18a edición. United States: Mc Graw Hill Education; 2012. p. 380-384.
- 4 Bienenfeld A, Azarchi S, Lo Sicco K, *et al.* Androgens in women: androgen-mediated skin disease and patient evaluation. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:1497-1506.
- 5 Aktar R, Gunes Bilgili S, Yavuz IH, *et al.* Evaluation of hirsutism and hormonal parameters in acne vulgaris patients treated with isotretinoin. *Int J Clin Pract.* 2021;75(3).
- 6 Schurman L, Gonzalez C, Leiderman SM, *et al.* Hiperandrogenismo. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2016;53(2):45-50.
- 7 Kaminsky A, Flórez-White M, editores. Acné un enfoque global. Buenos aires: Alfaomega Grupo Editor SA, Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología; 2012.
- 8 Matheson E, Bain J. Hirsutism in Women. *Am Fam Physician.* 2019;100(3):168-175.
- 9 Abusailik MA, Muhanna AM, Almuhsen AA, *et al.* Cutaneous manifestation of polycystic ovary syndrome. *Dermatol Reports.* 2021;13(2):8799.
- 10 Mihailidis J, Dermesropian R, Taxel P, *et al.* Endocrine evaluation of hirsutism. *Int J Womens Dermatol.* 2015;1(2):90-94.
- 11 Thuraisingam T, McMichael AM. Hirsutism and Hypertrichosis. En: Kang S, Aamagai M, Bruckner AL, *et al* (ed). Fitzpatrick's Dermatology: 9th edition. United States: Mc Graw Hill Education; 2019. p. 1391-1418.
- 12 Stuart B, Maund E, Wilcox C, *et al.* Topical preparations for the treatment of mild-to-moderate acne vulgaris: systematic review and network meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2021;185(3):512-525.
- 13 Williams NM, Randolph M, Rajabi-Estarabadi A, *et al.* Hormonal contraceptives and dermatology. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(1):69-80.
- 14 Park JH, Bienenfeld A, Orlow SJ, Nagler AR. The use of hormonal antiandrogen therapy in female patients with acne: a 10-year retrospective study. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(3):449-455.
- 15 Vargas-Mora P, Morgado-Carrasco D. Uso de la espironolactona en dermatología: acné, hidradenitis supurativa, alopecia femenina e hirsutismo. *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111(8):639-649.

Receptor de Aril Hidrocarburos: el sensor epitelial clave en la homeostasis cutánea y su influencia en enfermedades de la piel.

Diana De Flammineis¹ , Orquídea L. Rodríguez² , María Cristina Di Prisco³ , José Angulo¹ , Abril Sarmiento¹ .

<http://doi.org/10.70181/DV.2023.2.61.06>

Resumen:

El receptor de aril hidrocarburos (AHR) es un factor de transcripción activado por ligandos endógenos y exógenos que se expresa de forma constitutiva en múltiples tejidos humanos, incluida la piel, cuya función principal es la detoxificación de los epitelios y procesos fisiológicos que colaboran con la homeostasis de estos. Se ha demostrado que la exposición a ligandos fisiológicos tiene la capacidad de modular la activación de la vía de señalización del AHR colaborando al mantenimiento de la homeostasis e integridad cutánea, en cambio, la exposición sostenida a ligandos xenobióticos, tales como contaminantes ambientales, radiación ultravioleta y productos de la microbiota colaboran a la exacerbación de la inflamación y de los síntomas clínicos de diversas enfermedades. Por lo tanto, la modulación de la activación de la vía de señalización de este receptor constituye una alternativa terapéutica interesante, poco estudiada y novedosa para la prevención y el tratamiento de múltiples enfermedades dermatológicas.

Palabras clave: receptor de aril hidrocarburos, sensor epitelial, ligandos xenobióticos, ligandos endógenos, inflamación cutánea, cáncer cutáneo.

Aryl hydrocarbon receptor: the key epithelial sensor in cutaneous homeostasis and its influence on skin diseases.

Summary

The Aryl hydrocarbon receptor (AHR) is a transcriptional factor activated by endogenous and exogenous ligands that is constitutively expressed in multiple human tissues, including the skin, whose main function is the detoxification of epithelia and physiological processes that collaborate with homeostasis maintenance. It has been demonstrated that exposure to physiological ligands has the capacity to modulate the activation of the AHR signaling pathway, collaborating in the maintenance of homeostasis and skin integrity, on the contrary sustained exposure to xenobiotic ligands, such as environmental pollutants, ultraviolet radiation and microbiota products contributes to the exacerbation of inflammation and symptoms of various diseases. Therefore, the modulation of the activation of the signaling pathway of this receptor constitutes an interesting, little-studied, and novel therapeutic alternative for the prevention and treatment of multiple dermatological diseases.

Key words: Aryl hydrocarbon receptor, epithelial sensor, xenobiotic ligands, endogenous ligands, skin inflammation, skin cancer.

1. Médico Dermatólogo. Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit". Hospital Vargas de Caracas. Universidad Central de Venezuela.
2. Bioanalista, Docente e Investigador. Laboratorio de Biología Molecular y Celular. Instituto de Biomedicina Hospital Vargas de Caracas. "Dr. Jacinto Convit". Universidad Central de Venezuela.
3. Médico Alergólogo e Inmunólogo. Instituto de Biomedicina "Dr. Jacinto Convit". Hospital Vargas de Caracas. Universidad Central de Venezuela.

Autor para correspondencia:
Diana De Flammineis.
E-mail: dianacristina428@gmail.com

Recibido: 13-06-2024
Aceptado: 01-07-2024

Introducción

Los seres humanos diariamente nos encontramos expuestos a múltiples estímulos, entre ellos patógenos y amenazas medio ambientales como la radiación ultravioleta (UV), toxinas ambientales y contaminantes. La piel es la primera línea de protección frente a estas agresiones, y es por ello que alberga múltiples receptores que ayudan a la comunicación con el entorno y contribuyen a la defensa del huésped^{1,2}, entre ellos destaca el receptor de aril hidrocarburos (AHR), también denominado receptor de xenobióticos o dioxinas. El AHR es un receptor nuclear que se expresa de forma ubicua en múltiples tejidos humanos, incluida la piel. Este receptor, activado por ligandos, forma parte de la familia de receptores de proteínas básicas de hélice – bucle – hélice/Per- Arnt- Sim², considerándose como un sensor de diversos estímulos en los epitelios y como un importante modulador de homeostasis y enfermedad, que desempeña un papel importante en las respuestas inmunológicas, proliferación y diferenciación celular³.

Fue identificado por Alan Poland y colaboradores en 1976 quienes tenían interés por los mecanismos subyacentes a la aparición de acné de origen industrial o cloracné, en los trabajadores de fábricas que producían herbicidas, donde encontraron productos secundarios no deseados como el 2,3,7,8 – tetraclorodibenzo – p – dioxina (TCDD) un contaminante del herbicida químico, agente naranja. Estos hallazgos conllevaron a la idea de sintetizar TCDD radiomarcada lo que condujo al descubrimiento de la molécula receptora AHR¹. En los últimos años se han identificado múltiples ligandos endógenos y exógenos que estimulan de forma específica a la vía de señalización del AHR, la unión de estos ligandos al receptor desencadena múltiples funciones, reconociéndose como un modulador crucial de procesos fisiológicos y patológicos².

Han sido descritos diversos ligandos provenientes de distintas fuentes que estimulan a este receptor; los ligandos exógenos de origen industrial fueron los primeros definidos, dentro de ellos, los más estudiados han sido los hidrocarburos aromáticos halogenados (HAH) como el TCDD, considerado uno de los compuestos más tóxicos con diversos efectos sistémicos de acuerdo con la concentración de la exposición, y los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) como el benzo[a]pireno principalmente encontrado en el humo. También se puede mencionar a la primaquina, diversos pesticidas, benzimidazol y nuevos ligandos sintéticos^{2,4}.

Otros ligandos exógenos incluyen los provenientes de fuentes naturales como los polifenoles, resveratrol, curcumina, diosmina y alcaloides. De igual forma, se ha determinado que los alimentos, particularmente las frutas y verduras, contienen derivados indólicos, como el indol – 3 – carbinol, 3,3' – diindolilmetano, indol – 3 – acetnitrilo, indol – 3,4 – bicarbazol, entre otros, que representan una fuente importante de ligandos que estimulan a la vía de señalización del AHR colaborando al mantenimiento de la homeostasis de los epitelios^{1,5}.

En el grupo de ligandos endógenos están los provenientes del microbioma cutáneo e intestinal, principalmente los metabolitos derivados del triptófano (Trp) como el FICZ, quinurenina (KYN), indol – 3 – carbinol (I3C), ácido indol – 3 acético (IAA), y otros como los eicosanoides, indigoides, lactobacilos, entre otros⁵. Recientemente se determinó que la radiación UV produce ligandos endógenos de alta afinidad, siendo el 6 – formilindol [3,2-b] carbazol (FICZ) el principal¹.

La activación del AHR depende del ligando al cual se una, el microambiente celular y el tejido en el que se encuentre², dicha activación conlleva a una vía genómica, que incluye la vía canónica y la no canónica, y la vía no genómica¹.

Vía genómica canónica: el AHR se encuentra en el citoplasma en estado inactivo unido a chaperonas que aseguran su plegamiento adecuado, estabilización y capacidad de unión a ligandos, así como también, lo protegen de degradación proteasomal mediada por ubiquitinación y la eficacia transcripcional del receptor. Dentro de ellas se incluyen el dímero de proteínas de choque térmico de 90kDa (HSP90), co-chaperonas p23, la proteína que interactúa con el AHR (AIP), también conocida como ARA9 o proteína asociada a X (XAP-2) y la proteína quinasa Src².

Cuando el receptor interactúa con el ligando, cambia su conformación y se libera de la tirosina quinasa Src y de las AIP, lo que resulta en la exposición de la señal de localización nuclear, permitiendo el desplazamiento del receptor hacia el núcleo a través de las β -importinas. Una vez que se transloca al núcleo, se disocia de su complejo de chaperonas y forma un heterodímero con un factor nuclear expresado de forma constitutiva denominado translocador nuclear de AHR (ARNT) o HIF-1 β ^{1,2,5}.

Este complejo heterodimérico ligando – AHR – ARNT, se une a secuencias específicas de ADN localizadas en regiones promotoras de genes diana que contienen una secuencia consensuada de ADN (50 – TNGCTGT – 30) responsable de la interacción del AHR en las regiones genómicas reguladoras⁶, denominado elemento de respuesta a xenobióticos (XRE), reclutando coactivaciones adicionales y componentes de la maquinaria transcripcional necesarios para iniciar la transcripción de genes diana, dentro de los cuales se incluyen los que codifican enzimas de la familia del citocromo P450 (CYP450), como la CYP1A1, CYP1A2 y CYP1B1, y la polimerasa inducible por TCDD (TIPARP), encargadas de metabolizar los ligandos del AHR, genes para la neosíntesis del AHR y el represor del AHR (AHRH), el cual regula la transcripción de genes diana al competir con el AHR por la interacción del ARNT y su unión en el ADN^{2,6,7}. (Figura 1)

Luego de la transcripción de genes diana, el AHR es exportado fuera del núcleo y degradado rápidamente por el proteasoma, impidiendo su activación sostenida. Los ligandos son metabolizados por las enzimas del CYP450 y a continuación los metabolitos se eliminan a través de fluidos corporales. Finalmente, la síntesis de novo de la proteína de AHR reestablece la capacidad de la célula de responder a un nuevo ligando^{2,3}.

Vía genómica no canónica: se produce a través de la unión alternativa del AHR a otros factores de transcripción en el núcleo, en varios elementos de ADN no consensuados, regulando la expresión de genes necesarios para mantener la homeostasis o perpetuar la

enfermedad^{1,2,7}. Dentro de los asociados no canónicos se encuentran el receptor de ácido retinoico, el factor tipo Krüppel (KLF6), el factor nuclear kB (NF-κB), el factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), receptor de estrógenos y andrógenos, entre otros^{5,7,8}.

Vía no genómica: incluye la activación de la tirosina quinasa Src, la cual interactúa con el factor de crecimiento epidérmico que a su vez activa a las cascadas de señalización de MAPK y respuestas inflamatorias como el aumento de la expresión de COX-2, que conlleva a la síntesis de prostaglandinas, interviniendo en la proliferación y migración celular, y angiogénesis. El AHR también puede actuar en otras vías luego de su unión a los ligandos, lo que conlleva a un rápido aumento del calcio citosólico, acumulación de mediadores inflamatorios e interacción con ligasas de ubiquitina E3 que promueve la degradación de estrógenos. Lo antes descrito se traduce en un aumento de la inflamación⁸.

Los conocimientos sobre la vía de señalización del AHR son recientes y actualmente se sabe que es una vía multifacética importante para la detoxificación de xenobióticos, fundamental en el mantenimiento de la homeostasis, así como también es clave para el desarrollo normal de diversos tejidos, por lo cual, alteraciones en ella favorecen a la fisiopatología de diversas enfermedades. En este sentido, la modulación de la activación de la vía de señalización del AHR representa una alternativa terapéutica interesante, poco estudiada y novedosa para la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades.

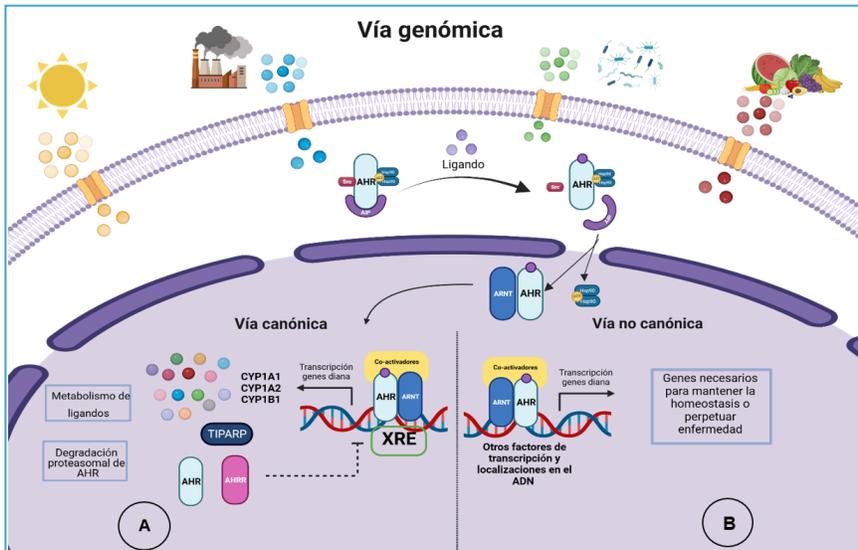


Figura 1. Vía de señalización genómica del AHR. Las células están expuestas a diferentes ligandos del AHR, como bioproductos de la microbiota, fitoquímicos, xenobióticos o ligandos endógenos (descrito en el texto). Cuando un ligando se une, el AHR cambia su conformación y se libera de proteínas con las que interactúa c-Src y AIP, lo que da como resultado la exposición de la señal de localización nuclear (NLS) en el extremo N del AHR, que permite el acoplamiento de la importina β. y media el transporte nucleocitoplasmático. Una vez en el núcleo, el AHR activado por el ligando se heterodimeriza con su proteína asociada, el translocador nuclear AHR (ARNT), en el momento en que se disocia del complejo chaperona citoplasmático. (A) El complejo heterodimérico ligando-AHR-ARNT se une a secuencias de ADN específicas ubicadas en las regiones promotoras de genes diana, denominadas elementos

sensibles a xenobióticos (XRE), y recluta coactivadores y componentes adicionales de la maquinaria transcripcional (descritos en el texto) que son necesarios para iniciar la transcripción del gen diana. (B) El complejo ligando-AHR-ARNT también puede interactuar con otros factores de transcripción asociados con AHR no canónicos y regular genes diana adicionales. HSP90: proteína de choque térmico de 90 kDa; c-Src: Protooncogén tirosina-proteína quinasa Src; AIP: Proteínas que interactúan con AHR. La figura fue creada con BioRender.com. Adaptado de Fernández-Gallego N, Sánchez-Madrid F, Cibrian D. Cells; 2021;15:10:31-76.

1) Importancia de la vía de señalización del AHR en el mantenimiento de la homeostasis cutánea.

El AHR se expresa en todos los tipos de células cutáneas, por lo tanto, tienen la capacidad de responder a distintos ligandos y afectar la actividad de la vía de señalización de este receptor en la piel. La mayor expresión del receptor se observa en queratinocitos, células de Langerhans, melanocitos, linfocitos T, linfocitos B, células endoteliales y fibroblastos⁹.

En los queratinocitos la vía de señalización del AHR cumple funciones fundamentales como el metabolismo de toxinas ambientales, y la expresión de genes de barrera como la filagrina, loricrina e involucrina. También, esta vía de señalización puede activar a otros factores de transcripción que colaboran a mantener la integridad de la barrera cutánea, como por ejemplo, el factor de transcripción Nrf2, el cual induce respuestas antioxidantes y citoprotectoras disminuyendo el estrés oxidativo para restaura la homeostasis cutánea y microbiana; y el factor de transcripción OVO Like 1 (OVOL1) que aumenta aún más la expresión de filagrina y loricrina, mejorando la función de barrera epidérmica y diferenciación de queratinocitos^{1,2,4}.

Además, en la epidermis participa en la respuesta a la radiación UV y en los mecanismos de pigmentación cutánea, modula la inmunidad cutánea y media el estrés oxidativo e inflamatorio¹⁰. Estudios recientes han demostrado que es esencial para la maduración de las células de Langerhans y su capacidad para presentar antígenos^{1,2}.

La vía de señalización del AHR en el sistema inmune cutáneo es un regulador crítico del balance de diferentes poblaciones de células inmunes. Su activación es determinada por el subtipo de linfocito T cooperador, el microambiente celular y la presencia de ligandos específicos, los cuales activan programas transcripcionales regulando funciones efectoras de estas células. Los niveles de expresión más altos se encuentran en los linfocitos Th17, Tr1 y T reguladores (Treg)^{2,6}.

En modelos experimentales se determinó que la unión del ligando FICZ al AHR en linfocitos Th17 y en cooperación con el receptor huérfano asociado a RAR (RORγt), promueve la secreción de interleucina 17A (IL-17A), IL-17F e IL-22, aumentando la expresión del receptor tipo 1 de IL-1 (IL-1R1). Además, inhibe a STAT1/STAT5 para disminuir la activación de los programas de Th17 y en conjunto con STAT3, induce la expresión de Aiolos que resulta en una disminución de la expresión de IL-2, regulando la respuesta efectora de este grupo celular². (Figura 2)

En linfocitos Tr1, la interacción con los ligandos específicos FICZ o TCDD, permite la interacción del AHR con el c-Maf para inducir la expresión de IL-10 e IL-21, y junto con STAT3 aumentar su expresión y la de CD39. También aumenta la expresión de gramzima B y promueve la degradación del factor 1-alfa inducible por hipoxia (HIF-1α). De forma similar, en linfocitos Treg, la unión de ligandos TCDD, L-Kyn, I3C y DIM al AHR, induce IL-10 y CD39 aumentando la expresión de FoxP3 y Aiolos para aumentar la transcripción de IL-2². (Figura 2)

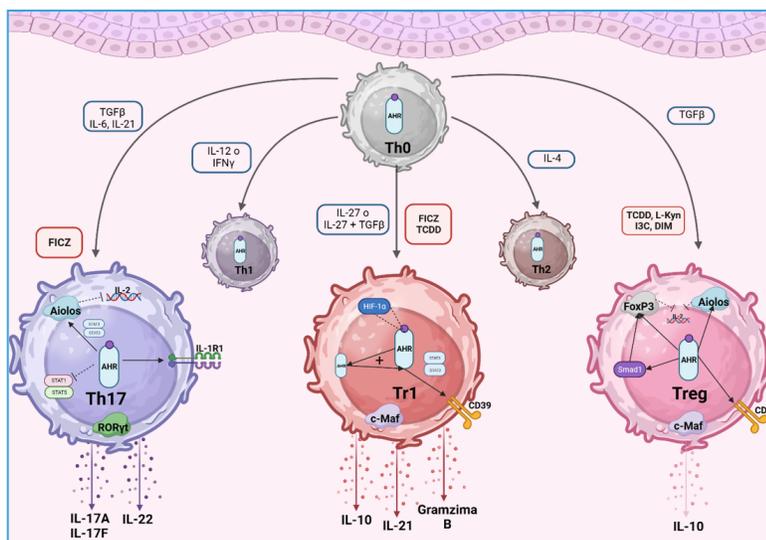


Figura 2. Efectos de la señalización del AHR en diferentes subpoblaciones de linfocitos T. La figura fue creada con BioRender.com. Tomado y adaptado de: Fernández-Gallego N, Sánchez-Madrid F, Cibrian D. Cells; 2021;15:10(11):3176.

Recientemente se ha determinado que la vía de señalización del AHR se encuentra implicada en la regulación de otros grupos celulares y el resultado de la activación depende del ligando al que se una. En macrófagos, afecta su polarización hacia un fenotipo M2 antiinflamatorio. En mastocitos, modula la expresión de IL-6, histamina y leucotrieno C4. En células dendríticas, se ha determinado que es crucial para su control ya que modula la expresión de metabolitos con efectos inmunomoduladores importantes. Finalmente, en linfocitos B se encuentra implicado en su control regulando su destino, favoreciendo a linfocitos B de memoria y colabora con la acumulación de linfocitos B reguladores que secretan IL-10⁶.

Para mantener el equilibrio y evitar su activación sostenida existen puntos de regulación de la vía de señalización del AHR. A pesar de esto, pueden ocurrir variaciones como, por ejemplo, alteraciones del represor del AHR (AHRR), conllevando a un aumento de la transcripción de genes diana, aumento de la expresión de enzimas del CYP450, generando grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno. Cuando hay mayor concentración de ligandos se agotan los mecanismos antioxidantes, aumentando aún más la producción de especies reactivas de oxígeno que conllevan a daño celular^{1,5,10}.

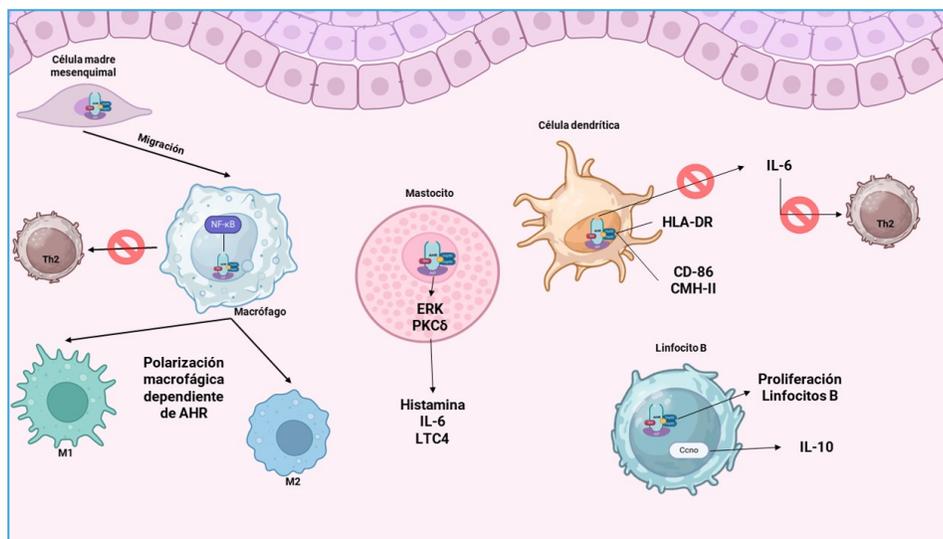


Figura 3. Efectos de la señalización del AHR en diferentes grupos celulares cutáneos. La figura fue creada con BioRender.com. Adaptado de Riaz F, Pan F, Wei P. Front Immunol. 2022; 13:1057555.

Entonces, las consecuencias de la activación dependen de la duración de la señal, el contexto del tejido y el ligando al cual se una; la activación transitoria de la vía de señalización del AHR mediada por ligandos fisiológicos no tóxicos disminuye la inflamación y contribuye al mantenimiento de la barrera cutánea, mientras que la activación sostenida de la vía de señalización mediada por ligandos xenobióticos no degradables, como la dioxina y compuestos bioactivos, conduce a un amplio espectro de efectos adversos como inmunosupresión, alteraciones cutáneas y carcinogénesis; pudiendo inferir que la vía de señalización del AHR se encuentra implicada en la génesis de múltiples enfermedades^{5,10}.

2) Consecuencias del desequilibrio de la vía de señalización del AHR en el desarrollo de enfermedades cutáneas.

Cuando existe desequilibrios en la vía de señalización del AHR produciéndose una activación sostenida de la misma, se sobre expresan genes diana y se altera la diferenciación inmune induciendo mayor estrés oxidativo y respuestas inflamatorias que afectan negativamente la piel, participando en alteraciones de la pigmentación, envejecimiento cutáneo a través de la degradación de elementos de la matriz extracelular, promoción de carcinogénesis cutánea y exacerbación de enfermedades inmunológicas e inflamatorias^{5,10}.

Mencionaremos algunas de las enfermedades en las que se ha visto asociada la alteración de la vía de señalización del AHR.

A. Psoriasis:

La psoriasis es una enfermedad autoinmune, multisistémica y crónica que se origina a partir de la confluencia entre factores genéticos y ambientales, donde los linfocitos Th17 juegan un papel fundamental en la producción de citocinas inflamatorias como la IL-22 y la IL-17, las cuales, colaboran con el desarrollo de la enfermedad. La interacción entre el AHR y sus ligandos modifica el perfil inflamatorio de las lesiones cutáneas de la psoriasis¹¹. Alteraciones en la expresión de la vía de señalización del AHR en linfocitos Th17 conduce a una inflamación cutánea exacerbada con un aumento de la expresión de IL-22, IL-17A e IL-23. Por su parte, la IL-22 disminuye la expresión del AHR en queratinocitos, que favorece la reducción de la expresión de filagrina y loricrina. Todos estos acontecimientos, en conjunto, conducen a una exacerbación de la inflamación y de la sintomatología de la enfermedad^{11,12}.

B. Dermatitis atópica:

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria, producto de la interacción entre eventos genéticos y ambientales, donde la polarización hacia la respuesta Th2 juega un papel fundamental en la patogenia y posee efectos opuestos a la señalización del AHR, sobre la función de barrera de la piel¹¹. Estudios han demostrado que polimorfismos en el gen del AHR predispone a un fenotipo de piel seca grave. El gen ARNT codifica al factor neurotrófico de artemina, uno de los responsables de la hiperinervación epidérmica y del prurito. Además, alteraciones en la vía canónica conducen a modificaciones en el microbioma cutáneo e induce la transcripción de CYP1A1 para metabolizar al ligando, aumentando la producción de especies reactivas de oxígeno¹².

El eje IL-4/IL-13-JAK/STAT, a su vez, inhibe la activación del factor de transcripción Nrf2, disminuyendo la producción de antioxidantes, lo que aumenta aún más las concentraciones de especies reactivas de oxígeno y la producción de citocinas proinflamatorias del perfil Th2. De igual forma, se inhibe al factor de transcripción OVOL1, disminuyendo la expresión de filagrina y loricrina, acentuando la alteración de la barrera cutánea. Estos eventos conducen a un aumento de la inflamación y de la exacerbación de la sintomatología de la enfermedad^{9,11,12}.

C. Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad multifactorial caracterizada por una desregulación de la tolerancia inmunológica que conduce a una respuesta inflamatoria excesiva y daño multiorgánico. Se ha demostrado que la vía de señalización del AHR promueve el desarrollo de LES debido a su interacción con los ligandos provenientes de la radiación UV, toxinas ambientales y de la microbiota cutánea e intestinal. Estos ligandos conllevan a la activación sostenida de la vía de señalización del AHR en diversas células del sistema inmune, las cuales aumentan la producción de citocinas proinflamatorias y activan a otras cascadas de señalización, exacerbando la clínica de la enfermedad¹³.

D. Neoplasias cutáneas

Para el desarrollo de neoplasias se deben cumplir factores iniciadores y promotores, dentro de ellos se incluyen daño al ADN, fracaso de las respuestas apropiadas de rescate celular, supresión de las respuestas inmunes antitumorales y la expansión clonal de células malignas. Además de la radiación UV, la exposición a sustancias químicas relacionadas con el medio ambiente, el trabajo y estilo de vida, especialmente los hidrocarburos aromáticos policíclicos, pueden contribuir a la génesis de neoplasias cutáneas mediante la activación sostenida de la vía de señalización del AHR. Esta también puede ser alcanzada a través de ligandos endógenos propios del tumor y/o el entorno tumoral, produciendo una cantidad asombrosa de ligandos, dificultando su eliminación, lo que resulta en una modificación del perfil de expresión génica, favoreciendo el crecimiento tumoral¹⁴⁻¹⁵.

La señalización sostenida del AHR tiene efectos sobre la carcinogénesis cutánea ya que atenúa los sistemas de reparación del ADN, resiste la apoptosis inducida por la radiación UV, aumenta la inflamación inducida por la radiación UV y activa la carcinogénesis química. También, en el mantenimiento del cáncer mediante el desarrollo de resistencia a terapias con inhibidores BRAF y el aumento de la expresión de PD-1 en los linfocitos T citotóxicos y PD-L1 en las células tumorales¹⁵.

a. Carcinoma espinocelular (CEC)

La vía de señalización del AHR ha sido identificado como un locus de susceptibilidad para el desarrollo de CEC. El AHR actúa como un sensor de luz en los queratinocitos, tras su activación por la radiación UV se genera FICZ que funciona como un ligando de alta afinidad e induce la activación del receptor en queratinocitos que liberan

citocinas proinflamatorias. La activación sostenida de la vía de señalización del AHR incrementa la expresión de genes asociados a la progresión del CEC como CYP1A1, CYP1B1, COX-2 y CXCL-5, generando especies reactivas de oxígeno. Además, se ha demostrado que la sobre activación del AHR atenúa los sistemas de reparación del ADN, por lo que, en conjunto, estos acontecimientos promueven el desarrollo de CEC^{14,16}.

b. Melanoma

En melanoma, también se identificó a la vía de señalización del AHR como un locus de susceptibilidad, demostrándose que la sobreexpresión del AHR se asocia con el desarrollo tumoral y deteriora el sistema inmune^{14,15}.

Aproximadamente 50% de los pacientes con melanoma presentan la mutación BRAF V600E/F. Las terapias con inhibidores BRAF se dirigen a esta cinasa mutada y poseen una gran eficacia antitumoral, pero la adquisición de resistencia es frecuente. En este sentido, se determinó que la vía de señalización del AHR se activa constitutivamente en un subconjunto de células de melanoma, promoviendo su desdiferenciación y la expresión de genes de resistencia a terapias con inhibidores BRAF, que son las responsables de la recaída¹⁷.

Recientemente se identificó que el eje IDO/TDO – quinurenina – AHR se encuentra implicado en el desarrollo de la resistencia terapéutica a los inhibidores de puntos de control, demostrándose que la vía de señalización del AHR aumenta la expresión de PD-1 en los linfocitos T citotóxicos y PD-L1 en las células tumorales, conllevando a una disminución de la respuesta a estas terapias¹⁸.

La diversidad de respuestas mediadas por AHR a partir de la unión de ligandos endógenos y exógenos lo convierte en una posible diana terapéutica para afecciones cutáneas, inmunológicas e incluso para la progresión del cáncer, esto ha llevado a una reciente búsqueda de moduladores selectivos del AHR eficaces y seguros⁵.

3) Terapias dirigidas hacia la vía de señalización del AHR.

En la actualidad se han definido distintos ligandos terapéuticos, los cuales varían en afinidad y eficacia intrínseca. La alternativa terapéutica depende de lo que se quiera modular; así, los agonistas activan al AHR lo que aumenta la expresión de genes diana, y los antagonistas bloquean todos los acontecimientos mediados por la vía de señalización del AHR. Por su parte, los moduladores selectivos,

poseen la capacidad de modular aspectos específicos de la vía de señalización del AHR. En general, el uso de los ligandos del AHR tiene como objetivo modular la activación del receptor de modo que se mantengan sus efectos fisiológicos y se supriman los efectos tóxicos^{4,19}.

El Tapinarof® (3,5-dihidroxi-4-isopropilstilbeno), agonista del AHR, es el primer fármaco aprobado por la FDA (mayo 2022) para el tratamiento de la psoriasis y se encuentra en vías de aprobación para la dermatitis atópica, se dirige directamente a la vía de señalización del AHR. El descubrimiento de este ligando fue fortuito, investigando sobre los metabolitos secundarios de un bacilo gram negativo bioluminiscente (*Photorhabdus luminescens*) que vive simbióticamente dentro de los nematodos enteropatógenos del suelo del género *Heterorhabditis*²⁰.

El desarrollo farmacéutico del Tapinarof® identificó que se une directamente al AHR, normalizando su activación, modulando la expresión de genes que conducen a una disminución de las citocinas del perfil Th17, incluyendo IL-17A e IL-17F. También, aumenta las respuestas antioxidantes a través de la activación del factor de transcripción Nrf2 y regula la expresión de proteínas de barrera (filagrina y loricrina) mediante la activación del factor de transcripción OVOL1. Esto conlleva a una disminución de la inflamación y del estrés oxidativo, y a la normalización de la barrera epidérmica, lo cual conduce a una disminución de la sintomatología de la enfermedad^{20,21}. (Figura 4)

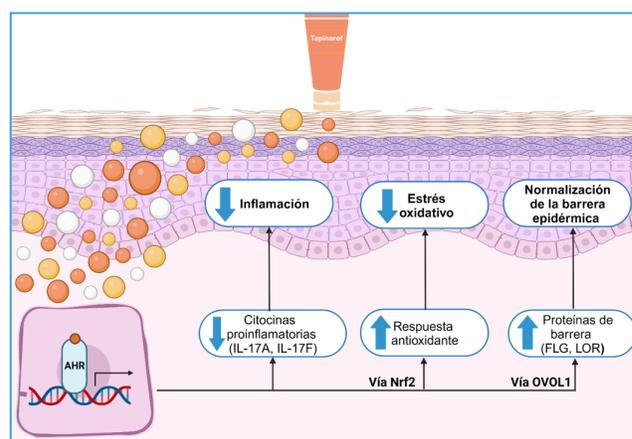


Figura 4. Mecanismo de acción propuesto del Tapinarof® para el tratamiento de psoriasis (descrito en el texto). La figura fue creada con BioRender.com. Adaptado de Bissonnette R, Stein Gold L, Rubenstein DS, et al. J Am Acad Dermatol. 2021; 84:1059-1067.

Un estudio realizado en pacientes con psoriasis de leve a severa mostró que el uso continuo e intermitente de Tapinarof® en crema al 1% una vez al día como monoterapia, es seguro y eficaz hasta un año después de iniciado el tratamiento, demostrando la eficacia duradera con un efecto de remisión sustancial de al menos 4 meses sin tratamiento, por lo cual se consideró como una posible opción no esteroidea bien tolerada. Los efectos adversos más frecuentes reportados en este estudio incluyeron foliculitis y dermatitis de contacto²².

En melanoma se demostró el papel de los flavonoides en la prevención del desarrollo de la resistencia a las terapias con inhibidores BRAF dependiente de la vía de señalización del AHR. Este estudio señala que la actividad sostenida de la vía de señalización del AHR se puede contrarrestar con el uso de flavonoides naturales, demostrando que la actividad antagonista de la Apigenina era la más potente contra la resistencia a las terapias con inhibidores BRAF, por lo que sugieren el uso de flavonoides como una opción nutracéutica en combinación con terapias convencionales para la disminución de la resistencia a estas terapias²³.

Recientemente, un estudio realizado in vitro demostró que la metformina atenúa la expresión de la inmunoglobulina de dominio V supresora de activación de linfocitos T (VISTA), el cual es un regulador de puntos de control expresado en distintas células hematopoyéticas y neoplásicas, que puede actuar como receptor o ligando. En dicho estudio, los investigadores concluyeron que los pacientes con melanoma poseen una sobreexpresión de VISTA y del AHR, determinaron que la metformina reprime la expresión de VISTA a través de la vía de señalización del AHR, por lo que sugieren el uso de metformina en conjunto a inhibidores de puntos de control en pacientes con melanoma metastásico como una posible opción terapéutica, especialmente en pacientes que desarrollan resistencia a los inhibidores de puntos de control²⁴.

Desde el descubrimiento de la molécula receptora de AHR se han desarrollado múltiples ligandos sintéticos que buscan controlar la activación de la vía de señalización del AHR, entre ellas encontramos un compuesto sintético para uso tópico denominado E/Z-2-Benzilidene-5,6-Dimethoxy-3,3-dimetilindan-1-ona (BDDI), patentado como SymUrban® (Symrise, Holzminden, Alemania), el cual disminuye la expresión de CYP1A1 inducida por BaP, FICZ o UVB de forma dependiente de la concentración, evidenciando su potencial para formulaciones cosméticas anticontaminación⁵.

También se ha investigado, la acción de otros ligandos sintéticos en la modulación del AHR, como, por ejemplo, antagonistas selectivos de AHR (CH223191), antagonistas no selectivos puros (GNF351) y moduladores selectivos con actividad antiinflamatoria (SGA 360)⁵.

De igual forma, se ha sugerido el posible potencial terapéutico de fármacos aprobados para otras patologías como la Leflunomida, fármaco antiinflamatorio utilizado para el tratamiento de la artritis reumatoide y artritis psoriásica, quien presenta actividad sobre la vía de señalización del AHR, demostrando que la modulación del AHR mediante sustancias sintéticas, ya probadas para distintos fines, constituyen una estrategia terapéutica⁵.

Diversos estudios han determinado que ligandos naturales con efectos antiinflamatorios y antioxidantes, tienen la capacidad de modular a la vía de señalización del AHR. Los polifenoles son los que más se han estudiado y dentro de ellos podemos mencionar a los flavonoides (crisina, luteolina, apigenina, quercetina, rutina, galangina, baicaleína y kaempferol) que han demostrado actividad sobre el AHR mediante la disminución de marcadores inflamatorios y antioxidantes. El té verde (*Camellia sinensis*) es otra fuente rica en polifenoles y dentro de sus componentes principales se encuentran epigallocatequina (EGC) y el galato de epigallocatequina (EGCG), que pertenecen a la familia de los flavonoides. Estudios previos han señalado que tanto el extracto como las catequinas aisladas son capaces de prevenir la activación sostenida del AHR²⁵.

Otras investigaciones de los efectos beneficiosos de extractos naturales sobre la vía de señalización del AHR, señalan que el extracto de la flor de *Camellia japonica* tiene un efecto protector sobre el daño inducido por contaminantes en fibroblastos, previniendo la expresión de metaloproteinasas tipo 1 y la activación del AHR²⁵.

El Pycnogenol® (Horphag Research, Ginebra, Suiza) es un extracto estandarizado de la corteza del pino pinaster, compuesto principalmente de catequina y epicatequina, cuyo mecanismo de acción en la piel es a través de la modulación de AHR. Entre sus efectos se encuentran la prevención de daños causados por los rayos UV, la regulación de la pigmentación de la piel, mejora la función de la matriz extracelular y de barrera cutánea^{5,25}.

La *Deschampsia antarctica* es una hierba autóctona de la Antártida, cuyo extracto acuoso ha demostrado actividad fotoprotectora y antioxidante, estudios determinaron que el extracto atenuó el daño del ADN inducido por la radiación UV y la señalización pro-apoptótica, además de impedir la sobre activación del AHR y la

disminución de la concentración de loricrina por parte de la TCDD. Estudios clínicos recientes de formulaciones cosméticas que contienen el extracto de *Deschampsia antártica*, han demostrado que disminuye la pérdida transepidérmica de agua, la peroxidación lipídica y mejora la barrera epidérmica y aspecto de la piel^{5,25}.

El complemento alimenticio Zero – pollution® (Monteloeder S.L, Alicante, España) es una mezcla de 4 extractos naturales que promueven la disminución de especies reactivas de oxígeno en queratinocitos mediante la disminución de la activación sostenida del AHR^{5,25}.

Recientemente, se han investigado los extractos de hojas de *Rosmarinus officinalis* como antagonistas de AHR mediante diferentes modelos celulares, donde han determinado que inhibe la activación del AHR por TCDD, FICZ, indirrubina y pitiriazepina en queratinocitos humanos, respaldando su uso potencial para la protección de la piel frente a contaminantes ambientales, radiación UV y metabolitos de *Malassezia spp.* A pesar de ello, se necesitan estudios in vivo para confirmar este efecto^{5,25}.

Conclusiones

La vía de señalización del AHR es esencial para el desarrollo y funcionamiento normal de los tejidos. La unión de ligandos provenientes de la dieta y microbiota colaboran a mantener la integridad y homeostasis cutánea. En cambio, la exposición prolongada a ligandos xenobióticos altera el funcionamiento normal de la vía de señalización del AHR, favoreciendo el desarrollo de diversas enfermedades. La sobre activación del AHR depende del tipo de ligando al cual se une, del microambiente celular, predisposición genética y estado general del tejido.

Los conocimientos sobre la vía de señalización del AHR son recientes, y los estudios sobre su implicación en diversas enfermedades dermatológicas siguen en desarrollo. En la actualidad las investigaciones se encuentran encaminadas hacia la búsqueda de moduladores selectivos del AHR como terapéutica en diversas enfermedades cutáneas.

Referencias

1 Sondermann N, Faßbender S, Hartung F, et al. Functions of the aryl hydrocarbon receptor (AHR) beyond the canonical AHR/ARNT signaling pathway. *Biochem Pharmacol.* 2023; 208:115371.

2 Fernández – Gallego N, Sánchez – Madrid F, Cibrian D. Role of AHR Ligands in Skin Homeostasis and Cutaneous Inflammation. *Cells.* 2021; 10:3176.

3 Neavin D, Liu D, Ray B, et al. The Role of the Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR) in Immune and Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018; 19:3851.

4 Kim HB, Um JY, Chung BY, et al. Aryl Hydrocarbon Receptors: Evidence of Therapeutic Targets in Chronic Inflammatory Skin Diseases. *Biomedicines.* 2022; 10:1087.

5 Accioli CA, da Silva MS, Santos BA, et al. Aryl hydrocarbon receptor as a therapeutic target of environmentally induced skin conditions. *Mol Pharmacol.* 2023; 103:255-265.

6 Riaz F, Pan F, Wei P. Aryl hydrocarbon receptor: The master regulator of immune responses in allergic diseases. *Front Immunol.* 2022; 13:1057555.

7 Szelest M, Walczak K, Plech T. A New Insight into the Potential Role of Tryptophan-Derived AHR Ligands in Skin Physiological and Pathological Processes. *Int J Mol Sci.* 2021; 22:1104.

8 Grishanova AY, Perepechaeva ML. Aryl Hydrocarbon Receptor in Oxidative Stress as a Double Agent and Its Biological and Therapeutic Significance. *Int J Mol Sci.* 2022; 23:6719.

9 Napolitano M, Fabbrocini G, Martora F, et al. Role of Aryl Hydrocarbon Receptor Activation in Inflammatory Chronic Skin Diseases. *Cells.* 2021; 10:3559.

10 Kou Z, Dai W. Aryl hydrocarbon receptor: Its roles in physiology. *Biochem Pharmacol.* 2021; 185:114428.

11 Furue M, Hashimoto – Hachiya A, Tsuji G. Aryl Hydrocarbon Receptor in Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2019; 20:5424.

12 Cannon A, Nagarkatti P, Nagarkatti M. Targeting AHR as a Novel Therapeutic Modality against Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022; 23:288.

13 Wu J, Pang T, Lin Z, et al. The key player in the pathogenesis of environmental influence of systemic lupus erythematosus: Aryl hydrocarbon receptor. *Front Immunol.* 2022; 13:965941.

14 Leclerc D, Staats-Pires AC, Guillemin GJ, et al. Detrimental activation of AHR pathway in cancer: an overview of therapeutic strategies. *Curr Opin Immunol.* 2021; 70:15-26.

15 Hidaka T, Fujimura T, Aiba S. Aryl Hydrocarbon Receptor Modulates Carcinogenesis and Maintenance of Skin Cancers. *Front Immunol.* 2019; 6:194.

16 Vogeley C, Rolfes KM, Krutmann J, et al. The Aryl Hydrocarbon Receptor in the Pathogenesis of Environmentally – induced Squamous Cell Carcinoma of the Skin. *Front Oncol.* 2022; 12:841721.

17 Paris A, Tardif N, Baietti FM, et al. The AHR/SRC axis as a therapeutic vulnerability in BRAF1-resistant melanoma. *EMBO Mol Med.* 2022; 14:e15677.

18 Fujiwara Y, Kato S, Nesline MK, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) inhibitors and cancer immunotherapy. *Cancer Treat Rev.* 2022; 110:102461.

19 Rikken G, Smith KJ, Van Den Brink NJ, et al. Lead optimization of aryl hydrocarbon receptor ligands for treatment of inflammatory skin disorders. *Biochem Pharmacol.* 2023; 208:115400.

20 Nogueira S, Rodrigues MA, Vender R, et al. Tapinarof for the treatment of psoriasis. *Dermatol Ther.* 2022; 35:15931.

21 Bissonnette R, Stein Gold L, Rubenstein DS, et al. Tapinarof in the treatment of psoriasis: A review of the unique mechanism of action of a novel therapeutic aryl hydrocarbon receptor-modulating agent. *J Am Acad Dermatol.* 2021; 84:1059-1067.

22 Strober B, Stein Gold L, Bissonnette R, et al. One – year safety and efficacy of tapinarof cream for the treatment of plaque psoriasis: Results from the PSOARING 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 87:800-806.

- 23 Leclair HM, Tardif N, Paris A, *et al.* Role of Flavonoids in the Prevention of AHR-Dependent Resistance During Treatment with BRAF Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2020; 25:5025.
 - 24 Alanazi FE, Sobeai HM, Alhazzani K, *et al.* Metformin attenuates V-domain Ig suppressor of T-cell activation through the aryl hydrocarbon receptor pathway in Melanoma: In Vivo and In Vitro Studies. *Saudi Pharm J.* 2022; 30:138-149.
 - 25 Paik SJ, Kim DJ, Jung SK. Preventive Effect of Pharmaceutical Phytochemicals Targeting the Src Family of Protein Tyrosine Kinases and Aryl Hydrocarbon Receptor on Environmental Stress – Induced Skin Disease. *Int J Mol Sci.* 2023; 24:5953.
-

Macrófagos: viejos conocidos con nueva vestimenta

Oscar Reyes¹, Diana Flammineis², Andrea Cachut², María Chavez², Alejandra Almeida³.

<http://doi.org/10.70181/DV.2023.2.61.07>

Resumen:

Los macrófagos son un grupo de células muy dinámico en el organismo que actúan contra los procesos infecciosos, remueven detritos celulares y cuerpos extraños. En carcinogénesis, cambian su fenotipo ayudando a los tumores en distintas fases, tales como angiogénesis, invasión y metástasis, por lo que este subtipo se ha denominado macrófagos asociados a tumor (TAM). En la última década ha habido muchos avances en investigación por su potencial en inmunoterapia contra el cáncer. En un escenario clínico global de aumento de la incidencia de cáncer de piel, en este trabajo se describen las características de este grupo celular, su significado, pronóstico y se hace una pequeña revisión de terapias anti TAM.

Palabras clave: Macrófagos, células, fagocitosis, inmunidad, procesos infecciosos.

Macrophages: old acquaintances with new clothes

Summary

Macrophages are a very dynamic group of cells in the organism that act fighting infections, removing cellular debris and foreign bodies. Sometimes they change their phenotype to help tumors in different phases of carcinogenesis such as, angiogenesis, invasion and metastasis, this type of macrophages are known as tumor associated macrophages TAMs. In the last decade there has been an enormous research in TAMs, regarding its presence and potential for immunotherapies. In a clinical scenario of global increasing of skin tumors, we herein are giving highlights of this cellular group, its prognostic significance and a brief review on antiTAM therapies.

Key words: Macrophages, cells, phagocytosis, immunity, infectious processes.

1. Coordinador Consulta de Inmunosuprimidos, Servicio de Dermatología, Instituto de Biomedicina."Dr. Jacinto Convit"
2. Residente de postgrado de Dermatología, Instituto de Biomedicina."Dr. Jacinto Convit"
3. Adjunto, Servicio de Anatomía Patológica, Centro Médico Docente La Trinidad.

Autor para correspondencia:
Oscar Reyes.
E-mail: oreyesjaimes@yahoo.com

Recibido: 13-03-2024
Aceptado: 26-05-2024

Introducción

Los macrófagos se describieron por primera vez en 1884 por Elie Metchnikoff, microbiólogo ruso quien formuló la teoría fagocitótica de la inmunidad, la cual explicaría la capacidad que tiene el cuerpo humano para resistir y vencer las enfermedades infecciosas.

Los macrófagos son células blancas de la sangre que actúan como vigilantes de nuestro cuerpo fagocitando y digiriendo cuerpos extraños, células malignas y detritos celulares en un proceso llamado fagocitosis. Aparte de fagocitosis son poderosas células efectoras del sistema inmunológico innato adoptando diferentes programas funcionales en respuesta a las señales de su microambiente¹.

Y en su función de células presentadoras de antígeno ayudan a iniciar mecanismos de defensa específica de inmunidad adaptativa, reclutando otras células inmunes como los linfocitos.

Los macrófagos son un componente importante de la inmunidad innata contra tumores y son atraídos por quimiocinas secretadas localmente.

Esta acción contra los tumores la ejercen por citotoxicidad directa y secretando citoquinas para reclutar células inmunes secundarias y presentando antígenos a las células T².

Existe evidencia sustancial planteando que los macrófagos en el contexto de microambiente tumoral, en vez de ser tumorocidas, adoptan un fenotipo pro-tumoral *in vivo*, tanto en el sitio primario como en el metastásico, por la presencia de factores de crecimiento en el microambiente tumoral (TME), y por interacciones entre las células. En consecuencia, existe una dualidad en la función de los macrófagos en los tumores².

Los macrófagos son una de las células pleiotrópicas más estudiadas del sistema inmune. Están involucrados en casi todos los procesos biológicos en el organismo; además de su papel en la respuesta inmune a los patógenos, intervienen en el desarrollo del cerebro, huesos, corazón y sistema vascular³.

En 1975 Gunther desarrolló el test de movilidad de macrófagos a través de electroforesis para el diagnóstico de enfermedades malignas ginecológicas⁴.

Basados en su heterogenicidad fenotípica, morfológica y funcional los macrófagos se categorizan de una forma práctica en 2 subtipos:

M1: Los cuales tienen un papel crucial en inmunidad antitumor, median procesos proinflamatorios y también son importantes en defensa directa contra patógenos.

M2: Con funciones protumor. Promueven crecimiento tumoral y metástasis. También actúan en resolución de la inflamación y reparación de tejidos dañados.

Las células tumorales secretan quimiocinas y factores de crecimiento para atraer a los macrófagos y transformarlos en el tipo M2 protumorigénico⁵.

Los fenotipos de macrófagos son mucho más diversos, superpuestos entre sí en términos de expresión y función génica, revelando que estos muchos estados híbridos forman un *continuum* de estados de activación que dependen del microambiente⁶.

Macrófagos M1

Los macrófagos polarizados M1 también conocidos como macrófagos clásicamente activados, se activan por la citoquina interferón gamma (IFN γ) y están involucrados en respuesta tipo Th1 contra infecciones.

Los macrófagos M1 producen moléculas proinflamatorias incluyendo TNF alfa e interleukinas IL-1, IL-6, IL-12 e IL-23.

Estos macrófagos son cruciales para la protección del hospedero contra virus y bacterias intracelulares durante infecciones agudas o presencia de tumores. Ellos producen agentes microbicidas y tumorocidas tales como, óxido nítrico (NO) o especies reactivas de oxígeno (ROS).

El IFN γ , lipopolisacárido (LPS) y el factor estimulador de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF) inducen la polarización de los macrófagos al tipo M1.

Aunque los macrófagos producen IFN γ , los linfocitos Th1 son la fuente principal de IFN γ en el organismo.

LPS promueve la activación clásica macrófagica vía receptores toll-like (TLR)⁴.

Macrófagos M2.

Los macrófagos polarizados M2 también conocidos como macrófagos activados alternativamente, son importantes en reparación de tejidos.

Los macrófagos M2 se dividen además en subtipos M2a, M2b, M2c, y M2d basados en cambios transcripcionales y estímulos aplicados.

Esta subpoblación se caracteriza por niveles elevados de IL-10 y bajos niveles de IL-12 y una de sus firmas es la generación de arginasa 1 (Arg-1). Altos niveles de Arg-1 depletan la arginina lo que compromete la proliferación de células T y la producción de IFN gamma.

La polarización M2 es estimulada por IL-4, e IL-13 y está relacionada a respuestas inmunes tipo Th2. (Figura1). (Modificado de Lee K Y⁷).

Macrófagos asociados a tumor (TAMs)

Ciertos macrófagos de fenotipos ambiguos, tales como los macrófagos asociados a tumor (TAMs) se parecen mucho a los macrófagos polarizados M2, son activados por tumores y a su vez estimulan a las células tumorales durante la carcinogénesis.

Los TAMs como células inmunes prominentes en los tumores, orquestan varios factores en el microambiente tumoral (TME).

Ellos juegan un papel importante conectando inflamación con cáncer, promoviendo proliferación, invasión y metástasis de células tumorales estimulando la angiogénesis tumoral e inhibiendo la respuesta inmune antitumoral mediada por células T.

Los TAMs producen niveles elevados de citoquinas inmunosupresoras como IL-10 y TGF-beta. Y bajos niveles de citoquinas inflamatorias como IL-12 IL-1 IL-6⁷.

Los macrófagos asociados a tumor (TAMs) se forman de los monocitos circulantes en el torrente sanguíneo e intervienen en invasión, supresión de la inmunidad adaptativa y metástasis.

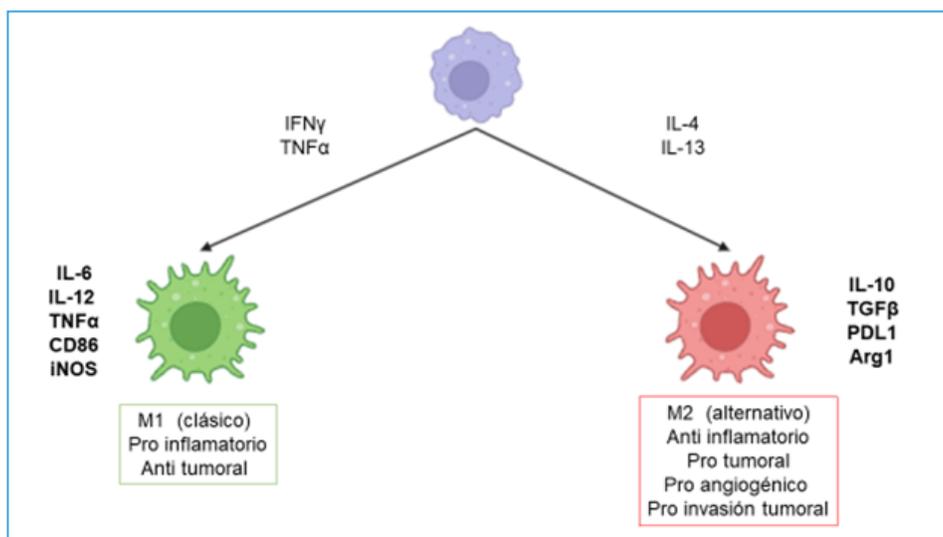


Figura 1. Polarización de los macrófagos. Los M1 se activan por la citoquina IFN gamma y producen moléculas proinflamatorias como TNFalfa, IL-1, IL-6, IL-10, IL-12 e IL-23. Los M2 generan altos niveles de Arginasa1 (Arg-1) lo cual depleta la arginina provocando inmunosupresión. La polarización M2 es estimulada por IL-4 e IL-13 y está relacionada con respuesta inmunes tipo Th2. Los TAMs tienen características de macrófago trófico tipo M2, ellos producen niveles elevados de citoquinas inmunosupresoras IL-10 y TGFbeta y al igual que las células de melanoma expresan niveles elevados de PD-L1.

Ellos se acumulan en el borde invasivo tumoral, en la masa central tumoral, regiones hipóxicas/necróticas y áreas perivasculares.

Los TAMs tienen características de macrófago trófico M2 lo que significa que pueden remodelar la matriz extracelular y suprimir el sistema inmune. Producen catepsinas y metaloproteasas MMP 2 y 9 que descomponen el colágeno tipo IV el cual es el elemento básico de la membrana basal lo que permite y promueve la invasión. Adicionalmente regulan la angiogénesis y están asociados con la densidad de la microvasculatura que rodea al tumor.

Macrófagos en melanomas cutáneos

Está reportada la presencia de macrófagos en melanoma cutáneo uveal y sinonasal. En el caso de lesiones cutáneas, están predominantemente localizados en el foco primario y en menor cantidad en el foco metastásico.

Un número elevado de macrófagos dentro de un melanoma está asociado con pobre pronóstico.

Las células de melanoma son capaces de producir muchos factores que modulan la actividad de las células de la respuesta inmune.

Los más notables son GM-CSF, CCL2, IL-8, TGF beta, IL-1, IL-6, IL-10 de los cuales los de mayor impacto en los macrófagos son: GM-CSF Y CCL2. GM-CSF inhibe el efecto citotóxico de los macrófagos. La producción de CCL2 por las células de melanoma y el reclutamiento asociado de TAMs, resulta en aumento de la angiogénesis y están asociados a enfermedad más avanzada. Además, la combinación de factores producida por los macrófagos asociados a melanoma, inducen la actividad del derivado supresor mielóide el cual adicionalmente suprime la respuesta del sistema inmune.

Es interesante señalar que dentro de los TAMs similar a las células de melanoma, hay una alta expresión de PD-L1 que ayuda a los TAMs y a los linfocitos reguladores a formar un microambiente inmunosupresivo³.

Por esta razón pueden servir como un biomarcador para identificar pacientes que se pueden beneficiar de terapias contra el eje PD1: PD-L1.

El PD-L1 puede estar sobreexpresado en varias malignidades donde puede atenuar la respuesta inmune del hospedador contra las células tumorales y ha sido asociado con un peor pronóstico.

El PD-L1 es el ligando de la proteína de muerte celular programada PD-1 el cual actúa como un factor co-inhibitorio en la respuesta inmune; su receptor PD-1 se encuentra en las células inmunes en donde su enlace con PD-L1 puede reducir la proliferación de células PD1 positivas⁸.

La inmunoterapia con anticuerpos monoclonales contra el receptor de muerte celular programada PD1 tales como Nivolumab y Pembrolizumab ha demostrado beneficio terapéutico en cáncer de vejiga, gástrico, de cabeza y cuello, células de Merkel, pulmón, ovario, células renales y cáncer de mama triple negativo. Basados en las tasas de respuesta observadas en ensayos clínicos, la FDA aprobó el uso de pembrolizumab y nivolumab para el tratamiento de carcinoma espinocelular (CEC) de cabeza y cuello recurrente o metastásico⁹.

Estas terapias se están explorando ampliamente en tumores de cabeza y cuello.

En un trabajo sobre CEC de lengua, los autores demuestran que los TAMs CD68+ contribuyeron con un 14 a 32% de la expresión de PD-L1 dentro del microambiente tumoral TME.

IFN gamma, expresión de proteína Mmc clase II, carga neoantigénica tumoral, densidad de CD8+ y la colocalización de PD-L1 y CD8+ en el margen invasor han sido investigados como biomarcadores predictivos para la respuesta al bloqueo de PD-1: PD-L1.

Otro estudio de cáncer cutáneo no melanoma (NMSC) de cabeza y cuello sobre la distribución de macrófagos y células T, revela que el frente de invasión tuvo la mayor infiltración por linfocitos TCD8+ y por macrófagos CD68+ comparados con el estroma y el epitelio¹⁰.

Este hallazgo es importante ya que se presume que el frente tumoral contiene un fenotipo celular más agresivo conocido como células líderes las cuales promueven la invasión tisular y facilitan el camino para la diseminación de las células malignas.

Los macrófagos son conocidos por su plasticidad y son parte del microambiente tumoral en muchos cánceres. Su capacidad para cambiar entre un estado M1 polarizado antitumoral en el cual pueden promover inmunidad antitumoral y eliminar patógenos y un estado M2 el cual apoya angiogénesis y progresión tumoral, los hacen altamente atractivos para su investigación como blanco terapéutico.

Además, como los M2 están asociados con expresión aumentada de PD-L1 en tumores sólidos, podrían servir como un marcador pronóstico para tratamiento inmune de puntos de control¹⁰.

Los macrófagos asociados a tumor (TAMs) son una población celular muy compleja que contribuye al carácter maligno de tumores sólidos. La heterogeneidad y características específicas de los TAMs en los tumores colocan la piedra fundacional para el desarrollo de métodos de tratamiento personalizado, como terapias anti angiogénesis, inhibición del reclutamiento de TAMs y reprogramación de los mismos.

Vale la pena señalar que el desarrollo de nanopartículas se está haciendo cada vez más popular y que estos nanosistemas pueden ser usados como transporte de drogas antineoplásicas.

En los tumores sólidos, las células tumorales están engastadas profundamente en los tejidos, lo cual generalmente disminuye los efectos terapéuticos de las drogas; la nanomedicina mejora la estabilidad y la localización de drogas anticancerígenas y disminuye la toxicidad de las mismas en tejidos sanos. Después de fagocitar las nanopartículas, los TAMs las distribuyen por todo el tumor, incluyendo la región hipóxica, lo que mejora la permeabilidad de nanopartículas cargadas de drogas en los tejidos. Esta es un área muy prometedora en terapia anticáncer^{5,11}.

La información obtenida de ensayos preclínicos y clínicos actuales sugieren que las terapias anti-TAM deberían ser usadas acompañadas de quimioterapia convencional para suprimir la progresión tumoral y regular el microambiente tumoral (TME) para de esa forma lograr efectos clínicos más pronunciados en los pacientes¹².

La resistencia a la inmunoterapia representa uno de los principales desafíos en oncología médica y es el objeto de muchos estudios preclínicos y ensayos clínicos enfocados en pacientes con resistencia

a los inhibidores de puntos de control. La mayoría de los estudios recomiendan la implementación de tratamientos combinados dirigidos contra varios blancos inmunes y no inmunes antes o una vez documentada la resistencia. Estas combinaciones aparentemente tienen mayor actividad desde el tratamiento inicial como es el caso de drogas antiangiogénicas para el carcinoma de células renales, anti CTLA-4 para melanoma y quimioterapia para el carcinoma de pulmón no de células pequeñas (NSCLC)¹³.

Terapias dirigidas contra los macrófagos para tratar el cáncer es un área joven y de rápido crecimiento en investigación y tratamiento. Pero a pesar del gran interés despertado en esta área aún no se ha logrado llegar a un enfoque terapéutico óptimo. La razón es porque los macrófagos asociados a tumor representan una población heterogénea y su papel en el tumor es muy variable.

La otra dificultad que surge es con el TME el cual es un tejido muy dinámico que contiene varias células inmunes y factores externos que influyen en la progresión del tumor, polarización de los macrófagos y respuesta a las terapias.

Existe evidencia de que terapias antiTAMs podrían aumentar la eficacia de terapias convencionales e inmunoterapias.

En varios estudios recientes se demostró que, depletando los macrófagos con el uso de antagonistas CCL2/CCR2 mejora la eficacia de anticuerpos anti PD-L1 y posiblemente otros puntos de control inmunológicos.

El uso de CAR.M abrió una vía completamente nueva de terapias macrofágicas adoptivas las cuales pueden traer nuevos desarrollos en el tratamiento del cáncer¹⁴. Hay un gran potencial en la biología de los macrófagos para mejorar los tratamientos en oncología médica. Estrategias terapéuticas centradas en los macrófagos tienen el potencial de complementar y hacer sinergismo con las herramientas disponibles en el armamentario oncológico¹⁵.

Además, si los antagonistas de los TAMs se están usando para superar la resistencia a inmunoterapia, entonces es necesario desarrollar nueva data que correlacione la infiltración macrofágica y su fenotipo con los resultados terapéuticos para una mejor selección de los pacientes, por lo que su inclusión en el reporte patológico de tumores debería ser de forma rutinaria¹⁶.

Conclusiones

Los macrófagos son conocidos tradicionalmente por su actividad fagocítica contra patógenos, cuerpos extraños y detritos celulares. De acuerdo a conocimientos recientes sobre su heterogenicidad morfológica, fenotípica y funcional se clasifican actualmente en dos subtipos: M1 macrófagos activados, los cuales median procesos inflamatorios con actividad microbicida y antitumoral y M2, macrófagos alternativamente activados, los cuales promueven crecimiento tumoral y metástasis. Se ha demostrado también que los macrófagos asociados a tumor TAMs, forman parte importante del microambiente tumoral conjuntamente con células de la médula ósea y células del estroma, las cuales actúan en el escape inmune de tumores.

Ya que su presencia en el estroma peritumoral está asociada a mal pronóstico, ésta debería ser señalada en el reporte histológico de tumores malignos, lo que podría ser de utilidad en la toma de decisiones terapéuticas.

Los macrófagos fueron descritos en el siglo XIX por Metchnikoff como células inmunes con actividad fagocítica contra patógenos; este origen remoto, junto con los conocimientos actuales, hacen atractiva la afirmación de que los macrófagos son viejos conocidos, pero con nuevas funciones descritas en: invasión, angiogénesis y metástasis de tumores, por lo que son objeto de investigaciones en marcha como blanco terapéutico para aumentar el armamentario oncológico ●

Referencias

- 1 Wynn TA, Chacula A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*. 2013;496: 445-455.
- 2 Wang H, Zhang L, Yang L, *et al*. Targeting macrophage anti-tumor activity to suppress melanoma progression. *Oncotarget*. 2017;8:18486-18496.
- 3 Pieniasek M, Matkowski R, Donizy P. Macrophages in skin melanoma – the key element in melanogenesis. *Oncol Lett*. 2018;15:5399-5404.
- 4 Wang Q, Steger A, Mahner S, *et al*. The formation and therapeutic update of tumor associated macrophages in cervical cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;20:3310.
- 5 Kumari N, Choi SH. Tumor – associated macrophages in cancer: recent advancements in cancer nanoinmunotherapies. *J Exp Clin Cancer Res*. 2022;2-39.
- 6 Röszer T. Understanding the Mysterious M2 Macrophage through Activation Markers and Effector Mechanisms. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:816460.
- 7 Lee KY M1 and M2 polarization of macrophages: a mini-review. *Med Biol Sci Eng* 2019;1:1-5.

- 8 Lenouvel D, González– Moles MA, Talbaoui A, *et al*. An update of knowledge on PD-L1 in head and neck cancers: Physiologic, prognostic and therapeutic perspectives. *Oral Dis*. 2020;26:511-526.
- 9 Mattox AK, Lee J, Westra WH, *et al*. PD-1 Expression in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Derives Primarily from Functionally Anergic CD4+ TILs in the Presence of PD-L1+ TAMs. *Cancer Res*. 2018;77:6365-6374.
- 10 Frohwitter G, Kerta M, Vogl C, *et al*. Macrophage and T-Cell infiltration and topographic immune cell distribution in non – melanoma skin cancer of the head and neck. *Front Oncol*. 2022;12:809687.
- 11 Zhu S, Yi M, Wu Y, *et al*. Roles of tumor-associated macrophages in tumor progression: implications on therapeutic strategies. *Exp Hematol Oncol*. 2021;10:60.
- 12 Xiao L, Wang Q, Peng H. Tumor-associated macrophages: new insights on their metabolic regulation and their influence in cancer immunotherapy. *Front Immunol*. 2023;14:1157291.
- 13 Pérez-Ruiz E, Melero I, Kopecka J, *et al*. Cancer immunotherapy resistance based on immune checkpoints inhibitors: Targets, biomarkers, and remedies. *Drug Resist Updat*. 2020;53:100718.
- 14 Mantovani A, Allavena P, Marchesi F, *et al*. Macrophages as tools and targets in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21:799-820.
- 15 Pittet MJ, Michielin O, Migliorini D. Clinical relevance of tumour-associated macrophages. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19:402-421.
- 16 Cendrowitz E, Sas Z, Bremer E, *et al*. The Role of Macrophages in Cancer Development and Therapy. *Cancer (Basel)*. 2021;13:1946.

Tricobacteriosis (tricomicosis): una patología infrecuente de localización inusual

Luz Marina Aular-Machado¹, Arianny Silva-Sira², Fernando Gómez-Daza³.

<http://doi.org/10.70181/DV.2023.2.61.08>

Resumen:

La tricobacteriosis es una infección bacteriana del pelo causada por el *Corynebacterium flavescens*, que afecta más comúnmente el pelo axilar. Se caracteriza por la presencia de concreciones que rodean el pelo afectado sin romperlo. El eritrasma puede coexistir a esta entidad, pero existen pocos casos reportados en la literatura. Se presenta el caso de un paciente adulto, con ambas entidades y evolución satisfactoria.

Palabras clave: tricobacteriosis, tricomicosis, *corynebacterium spp*, hiperhidrosis, bromhidrosis.

Trichobacteriosis (Trichomycosis): infrequent pathology of unusual location

Summary

Trichobacteriosis is a bacterial hair infection caused by *Corynebacterium flavescens*, which most commonly affects the axillary hair. It is characterized by the presence of concretions that surround the affected hair without breaking it. Erythrasma can coexist with this entity, but there are few cases reported in the literature. The case of an adult patient is presented, with both entities and satisfactory evolution.

Key words: trichobacteriosis, trichomycosis, *corynebacterium spp*, hyperhidrosis, bromhidrosis.

1. Dermatólogo. Clínica El Viñedo, Valencia.
2. Residente del postgrado de Dermatología y Sifilografía, Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela.
3. Micólogo. Laboratorio de Micología y Enfermedades Tropicales, Valencia.

Autor para correspondencia:
Luz Marina Aular-Machado.
E-mail: luzmaular@gmail.com

Recibido: 04-02-2023
Aceptado: 26-02-2024

Introducción

La tricomicosis es una infección bacteriana del pelo, causada por el género *Corynebacterium*, por lo que el término tricomicosis es inapropiado y debe adoptarse el término tricobacteriosis como lo han descrito varios autores^{1,2}. Se caracteriza por la formación de nódulos o masas bacterianas (concreciones) que crecen alrededor del tallo piloso, afectando predominantemente los pelos de la axila y con menos frecuencia el pubis, región escrotal e interglútea¹⁻³. Se considera una enfermedad subdiagnosticada porque tiende a ser asintomática⁴.

La familia de las corinebacterias también es responsable del eritrasma, que afecta los principales pliegues del cuerpo y regiones interdigitales⁵. Estas entidades pueden coexistir, sin embargo, son pocos los casos reportados⁶. Hasta la fecha, no existen casos documentados en la literatura nacional.

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente masculino de 32 años de edad, natural y procedente de la localidad, de profesión psicólogo, quien acudió a consulta por presentar eritema y prurito en el área inguinoescrotal, concomitantemente hiperhidrosis, bromhidrosis ocasional, el paciente refirió no acostumbrar a realizar depilación del área. Al examen físico se observó sobrepeso, fototipo IV, placas eritematosas, de bordes irregulares, descamativas, localizadas en la región inguinal bilateral, con excoriaciones y eritema escrotal, con presencia de vellos de color blanquecino que en primera instancia se interpretaron como canas (Figura 1). Con la luz de Wood se observó fluorescencia rojo coral en región inguinal y vellos púbicos de color amarillento (Figura 2). Resto del examen físico sin alteraciones.



Figura 1.- Tallos pilosos parasitados en región escrotal. Cúmulos o concreciones amarillentas alrededor de tallos pilosos en escroto tipo ectothrix.

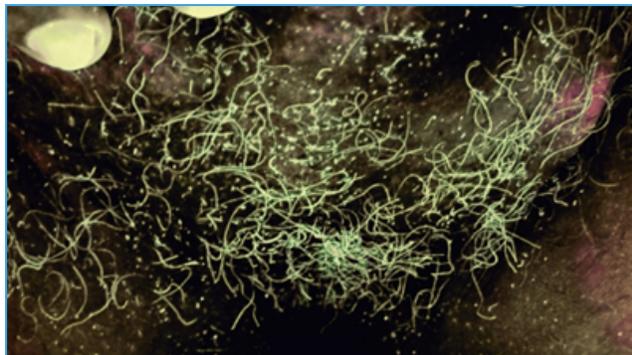


Figura 2.- Exposición a la luz de Wood, fluorescencia amarilla en los tallos pilosos parasitados de región escrotal.

Se indicó aseo del área con clorhexidina en solución jabonosa y clindamicina al 1% tópica BID por 14 días. Acudió a control con mejoría de las lesiones eritematosas, pero persistencia de prurito y afectación de vellos púbicos con fuerte fluorescencia amarilla a la lámpara de Wood. Se realizó examen directo micológico con hidróxido de potasio (KOH) al 10%, observando cúmulos o concreciones alrededor de los tallos pilosos en escroto tipo ectothrix constituidos por formas bacterianas en la muestra examinada (Figuras 3 y 4). Con la tinción de Kane se observaron: cúmulos o concreciones alrededor de los tallos pilosos en escroto tipo ectothrix constituidos por formas bacterianas de morfología bacilar y cocoides. El cultivo micológico resultó sin crecimiento de hongos patógenos. Se confirmó el diagnóstico de Tricobacteriosis. Se indicó rasurado de la zona y tratamiento tópico con ácido fusídico al 2% BID por 21 días, con mejoría significativa en controles sucesivos, pero con persistencia de la hiperhidrosis.



Figura 3.- Examen directo con KOH 10% (400x)

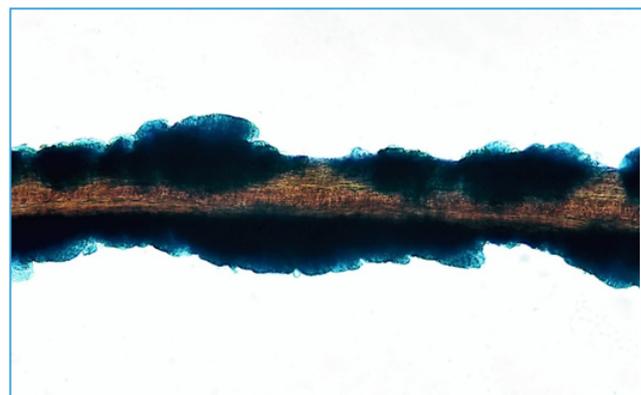


Figura 4.- Examen directo con KOH 10% más negro amido (400x).

Discusión

Las infecciones cutáneas causadas por la familia de las corinebacterias constituyen un grupo de entidades que se desencadenan por alteraciones de la microbiota cutánea, donde al existir un ambiente cálido y húmedo bajo oclusión, facilita una mayor colonización bacteriana⁶. Las enfermedades causadas por bacterias corineformes incluyen queratólisis punctata, eritrasma y tricobacteriosis. Estas pueden coexistir en un individuo al mismo tiempo, formando diadas o "tríada corinebacteriana"^{7,8}.

En un estudio de un hospital terciario donde incluyeron a 75 pacientes con características clínicas y epidemiológicas distintivas de estas afecciones, demostraron que el eritrasma y la tricobacteriosis representaban sólo el 10,7 y 9,3% de los casos, respectivamente⁶. Siendo aún más infrecuente la presentación simultánea, sin afectación plantar⁹ como en nuestro paciente.

El eritrasma es causado típicamente por *Corynebacterium minutissimum*, y afecta principalmente a diabéticos y ancianos. Se caracteriza clínicamente por placas hiperpigmentadas o eritematosas con descamación e hipopigmentación central en áreas intertriginosas, húmedas, las cuales a la exploración con luz de Wood se observa fluorescencia rojo coral brillante^{9,10}, por lo que su diagnóstico no suele representar dificultad para los clínicos y responde satisfactoriamente a tratamiento antibiótico tópico.

La tricobacteriosis fue descrita por primera vez en 1869 por Paxton, en un paciente que tenía estructuras semejantes a moldes blanquecinos en pelos afectados de la axila¹¹. Durante varios años se creía que era un hongo, y no es hasta 1952 que identificaron similitudes con las especies de *Corynebacterium*^{4,11}. Esta es una infección bacteriana de la porción extrafolicular del pelo, producida por el actinomiceto coriniforme *C. flavescens*¹; bacteria aeróbica, grampositiva, compuesta de formas bacilares y difteroides, perteneciente al denominado grupo 2 (LD2) y está relacionada con la variante clínica más común, amarilla o flava; aunque también se ha descrito una rubra (roja) y una negra^{2,4}.

Se origina por contacto del agente etiológico con el tallo del pelo, el cual se adhiere a su superficie, donde la sudoración apocrina

favorece la reproducción bacteriana^{1,2}. Estos cúmulos de bacterias no penetran la corteza o médula del pelo, solo afecta la superficie, además se desarrollan con lentitud hasta formar las concreciones o nódulos alrededor del tallo piloso, conllevando al cambio de la textura del mismo.^{2,4}.

Su prevalencia es mayor en países tropicales con climas húmedos y cálidos. Los factores de riesgo de transmisión son el aumento de la temperatura local, la humedad, obesidad o sobrepeso y mala higiene. Es más frecuente en adultos jóvenes entre los 20 y 50 años en el 91% de los casos; aunque se han reportado casos pediátricos^{2,4}. Predomina en el sexo masculino con una relación 9:1, lo que se puede explicar por las diferencias fisiológicas de género, además, porque las mujeres tienden a afeitarse con mayor frecuencia^{1,2,4}.

Se considera una enfermedad subdiagnosticada ya que suele ser asintomática. En 2013, Bonifaz *et al.*, informaron una serie de casos de 56 pacientes, donde el 92% presentaba afectación axilar y solo 7,2% correspondió a afección púbica e interglútea². Las manifestaciones más comunes son el cambio de textura y la bromhidrosis en un 40% aproximadamente. Otros síntomas son hiperhidrosis, cambio de color y prurito^{1,2,4}.

El diagnóstico es principalmente clínico, pero existen herramientas útiles que permiten confirmar el diagnóstico. La fluorescencia de luz de Wood es variable (amarillenta, roja o negra) siendo la amarillenta (flava) la más frecuente^{1,3}. En la dermatoscopia se usa la luz polarizada y se observan estructuras algodonosas adosadas al pelo dando un aspecto de "rosario de piedras cristalinas"^{2,4}. El examen micológico directo muestra un material opaco que cubre la fibra capilar, sin invasión de la corteza. El estándar de oro es la observación de concreciones bacterianas en el pelo^{3,4}. El cultivo es difícil y con baja tasa de crecimiento², como fue observado en el caso presentado. Existen varios diagnósticos diferenciales: piedra, tricorrexis nodosa, pediculosis, molinetrix, cromhidrosis^{1,2,4}.

El tratamiento incluye medidas generales como la mejoría de la higiene, el uso de antitranspirantes, rasurado de la zona afectada, queratolíticos, más antibióticos tópicos, principalmente clindamicina 1% crema o ácido fusídico 2%. El tratamiento es sencillo, pero las recurrencias se deben a un tratamiento inadecuado o cuando solo se trata con afeitado^{2,4}.

Conclusión

Se presenta el caso de un paciente masculino con una díada corinebacteriana en la región inguinoescrotal, con buena respuesta al tratamiento tópico. A pesar que en la primera consulta no se llega al diagnóstico, la persistencia de las estructuras alrededor de los pelos con fluorescencia positiva amarillenta, llevó a insistir en la confirmación del agente etiológico. El sobrepeso, hiperhidrosis, deficientes hábitos de aseo, falta de rasurado del área y vivir en un clima tropical, reunió en el paciente los factores necesarios para desarrollar la enfermedad. Se debe pensar en esta patología y apoyarse en la luz de Wood, la dermatoscopia y el examen microbiológico (KOH y Gram) para un acertado diagnóstico ●

Referencias

- 1 Rojas Mora E, Freites Martínez A, Hernández-Núñez A, *et al* Trichomycosis axillaris: Clinical, Wood lamp, and dermoscopic diagnostic images. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(3):264-266. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2016.09.018.
- 2 Bonifaz A, Vázquez-González D, Fierro L, *et al*. Trichomycosis (trichobacteriosis): clinical and microbiological experience with 56 cases. *Int J Trichology*. 2013;5(1):12-6. doi: 10.4103/0974-7753.114704.
- 3 Fernández-Crehuet P, Almazán-Fernández FM. Tricomycosis axilar [Trichomycosis axillaris]. *An Pediatr (Barc)*. 2016;84(5):295. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.08.005.
- 4 Montes de Oca-Loyola ML, Lumbán Ramírez P, Gómez-Daza F, *et al*. An Overview of Trichobacteriosis (Trichomycosis): An Underdiagnosed Disease. *Cureus*. 2023;15(9):e45964. doi: 10.7759/cureus.45964.
- 5 Forouzan P, Cohen PR. Erythrasma Revisited: Diagnosis, Differential Diagnoses, and Comprehensive Review of Treatment. *Cureus*. 2020;12(9):e10733. doi: 10.7759/cureus.10733.
- 6 Pinto M, Hundi GK, Bhat RM, *et al*. Clinical and epidemiological features of coryneform skin infections at a tertiary hospital. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7(3):168-73. doi: 10.4103/2229-5178.182351.
- 7 Rho NK, Kim BJ. A corynebacterial triad: Prevalence of erythrasma and trichomycosis axillaris in soldiers with pitted keratolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(2 Suppl):S57-8. doi: 10.1016/j.jaad.2006.05.054.
- 8 Finch J. Case of trichomycosis axillaris and erythrasma. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(12):1472-3.
- 9 Forouzan P, Cohen PR. Erythrasma Revisited: Diagnosis, Differential Diagnoses, and Comprehensive Review of Treatment. *Cureus*. 2020;12(9):e10733. doi: 10.7759/cureus.10733.
- 10 Marcano C. Valor de la Fluorescencia en el diagnóstico de las Micosis. *Dermatol Venez*. 1985; 23(1-2): 33-5
- 11 Levit F. Trichomycosis axillaris: a different view. *J Am Acad Dermatol*. 1988;18(4 Pt 1):778-9. doi: 10.1016/s0190-9622(88)70097-3

Espectro fenotípico de folliculitis decalvante y liquen plano pilaris: reporte de un caso

María Gabriela González Vianello¹ , Ana María Sáenz² , Elizabeth Ball² .

<http://doi.org/10.70181/DV.2023.2.61.09>

Resumen:

El espectro fenotípico de folliculitis decalvante y liquen plano pilaris (EFFDLPP) es una forma rara de alopecia cicatricial, recientemente descrita en la literatura. Se reporta caso de paciente masculino de 38 años de edad, quien consulta por múltiples pápulas y pústulas eritematosas, pruriginosas, que confluyen y forman grandes placas alopécicas, cicatriciales, pelos en penacho, secreción purulenta y escamocostras en cuero cabelludo. En la tricoscopia se observó ausencia de aperturas foliculares, parches blancos cicatriciales, escamas perifoliculares, escasos puntos azules grisáceos y politricia con más de 6 pelos en penacho. Se plantea el diagnóstico de folliculitis decalvante, sin embargo, la biopsia reportó infundíbulos foliculares fusionados, denso infiltrado inflamatorio linfoplasmohistiocitario y acentuada fibrosis perifolicular, con destrucción de folículos pilosos. Se concluye el caso como EFFDLPP. Este nuevo espectro fenotípico es infrecuente, probablemente infradiagnosticado, implica un reto diagnóstico y requiere de una buena correlación clínica, tricoscópica e histopatológica.

Palabras clave: espectro fenotípico de folliculitis decalvante y liquen plano pilaris, liquen plano pilaris, folliculitis decalvante, alopecia cicatricial.

Folliculitis decalvans lichen planopilaris phenotypic spectrum: a case report

Summary

The phenotypic spectrum of folliculitis decalvans and lichen planopilaris (FDLPPPS) is a rare form of scarring alopecia, recently described in the literature. The case of a 38-year-old male patient is reported, who consulted for multiple erythematous, pruritic papules and pustules, which converge and form large alopecia, scarring plaques, tufted hairs, purulent secretion and scalecrusts on the scalp. The trichoscopy showed the absence of follicular openings, white scar patches, perifollicular scales, few grayish blue spots and polytrichia with more than 6 tufted hairs. The diagnosis of folliculitis decalvans was proposed, however, the biopsy reported fused follicular infundibulum, dense lymphoplasmacytic inflammatory infiltrate and marked perifollicular fibrosis, with destruction of hair follicles. The case is concluded as FDLPPPS. This new phenotypic spectrum is rare, probably underdiagnosed, implies a diagnostic challenge and requires a good clinical, trichoscopic and histopathological correlation.

Key words: folliculitis decalvans lichen planopilaris phenotypic spectrum, lichen planus pilaris, folliculitis decalvans, scarring alopecia.

1. Médico Cirujano egresado de la Universidad Central de Venezuela. Residente de Postgrado de Dermatología y Sifilografía, Hospital Universitario de Caracas
2. Profesor Asociado, Escuela de Medicina "Luis Razetti", Universidad Central de Venezuela. Hospital Universitario de Caracas, Servicio de Dermatología.

Autor para correspondencia:
María Gabriela González Vianello.
E-mail: gaby261294@gmail.com

Recibido: 07-07-2023
Aceptado: 30-05-2024

Introducción

Las alopecias cicatriciales son un reto diagnóstico. Recientemente se ha descrito un nuevo espectro fenotípico de foliculitis decalvante (FD) y liquen plano pilaris (LPP), que combina características clínicas, tricoscópicas e histológicas de ambas entidades. Para describir esta entidad se ha utilizado el término de espectro fenotípico de FD y LPP con las siglas EFFDLPP¹⁻³.

Caso Clínico

Se reporta el caso de un paciente masculino de 38 años, natural y procedente de Caracas, Venezuela, con clínica de 4 años de evolución caracterizada por prurito y descamación en cuero cabelludo, con formación de pápulas, placas con secreción serosa y pústulas. Por tal motivo consultó al servicio de dermatología del Hospital Universitario de Caracas. Antecedentes personales, familiares y epidemiológicos, no contributorios. Al examen físico: paciente fototipo IV, múltiples pústulas y pápulas eritematosas, pruriginosas, que algunas confluyen hasta formar grandes placas alopécicas, cicatriciales, con pelos en penacho y escamocostras en su superficie, con secreción purulenta (Figura 1). En la tricoscopia: ausencia de aperturas foliculares, parches blancos cicatriciales, escamas blancas perifoliculares, escasos puntos azules grisáceos y presencia de politriquia con más de 6 pelos en penacho (Figura 2). Resto del examen físico sin alteraciones.



Figura 1: Examen físico del paciente: múltiples pápulas y pústulas eritematosas, pruriginosas, que algunas confluyen hasta formar grandes placas pseudoalopécicas, cicatriciales, pelos en penacho, secreción purulenta y escamocostras en cuero cabelludo.



Figura 2. Tricoscopia: Ausencia de aperturas foliculares, parches blancos cicatriciales, escamas blancas perifoliculares, puntos azules grisáceos, politriquia con más de 6 pelos en penacho.

En vista de la presencia de pústulas y politriquia, se planteó el diagnóstico clínico de FD. Se realizó biopsia de cuero cabelludo donde se observó hiperqueratosis laminar, infundibulos foliculares dilatados con taponamiento folicular, otros fusionados (politriquia) con denso infiltrado inflamatorio linfoplasmohistiocitario perifollicular y destrucción parcial o total de folículos pilosos. Los folículos se observaron con acentuada fibrosis perifollicular (Figura 3, 4 y 5). Se concluyó como LPP. Hematología completa, perfil hepático, renal, tiroideo y serologías para VIH, VDRL, hepatitis B y C sin alteraciones. Por correlación clínica, tricoscópica e histopatológica, se concluyó el diagnóstico de EFFDLPP.

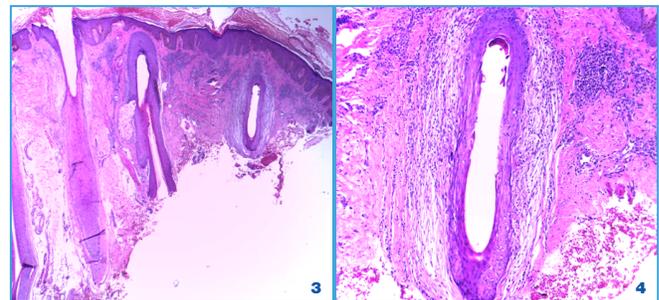


Figura 3: Biopsia de piel de cuero cabelludo, corte longitudinal: histopatología 2,5X.

Figura 4: Biopsia de piel de cuero cabelludo, corte longitudinal: histopatología 10X.

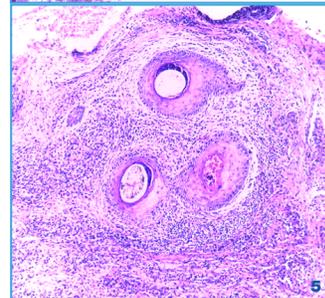


Figura 5: Biopsia de piel de cuero cabelludo, corte transversal: histopatología 10X.

Se indicó tratamiento con doxiciclina 100 mg vía oral cada 12 horas por 3 meses, minoxidil al 5% en loción capilar y sesiones mensuales con acetato de triamcinolona intralesional (2,5 mg/ml) con una mejoría clínica parcial a los 3 meses (Figura 6).



Figura 6. Evolución del paciente a los 3 meses con tratamiento con doxiciclina, minoxidil 5% tópico y sesiones mensuales con acetato de triamcinolona intralesional.

Discusión

Las alopecias cicatriciales son enfermedades que producen pérdida permanente del folículo piloso. Se clasifican en: linfocíticas, neutrofilicas y mixtas¹. El LPP es la forma más frecuente de alopecia cicatricial linfocítica, mientras que la foliculitis decalvante (FD) es una alopecia cicatricial neutrofilica rara^{1,2}.

La FD puede compartir características clínicas e histopatológicas con el LPP, representando un reto diagnóstico el cual amerita una buena correlación clínica, tricoscópica e histopatológica. Recientemente se ha propuesto en pequeñas series de casos, el término de espectro fenotípico de FD y LPP (EFFDLPP)³.

En el año 2018, Morais y colaboradores, describieron 13 casos de LPP con pústulas. La presencia de pústulas puede imitar una foliculitis bacteriana o una forma de alopecia cicatricial neutrofilica, especialmente FD, ya que se caracteriza por pápulas y pústulas foliculares, pelos en penacho y costras⁴.

Posteriormente, Yip y colaboradores reportaron 13 casos donde los pacientes desarrollaban características clínicas e histológicas de ambas patologías de forma concomitante o secuencial que cambiaban con el tiempo de FD a LPP, denominando por primera vez a esta presentación bifásica como: EFFDLPP⁵. Este espectro también se ha descrito en población pediátrica⁶.

La característica histológica principal a considerar cuando nos encontramos con este desafío diagnóstico es el sitio de la fibrosis y el tipo de infiltrado folicular. La FD produce un patrón difuso de elastolisis y fibrosis, y el LPP una fibrosis perifolicular y elastolisis de la dermis superficial⁴.

En el 2019, Egger y colaboradores añaden 7 casos nuevos a la literatura enfocados en la histopatología de este espectro y concluyen que la presencia de costras amarillentas y hemorrágicas, pústulas y ausencia de respuesta al tratamiento en un paciente diagnosticado con LPP debe levantar la sospecha de dicho espectro⁷.

La serie de casos más grande publicada hasta la actualidad, reportó que las características clínicas más frecuentes es una placa única en el vértex del cuero cabelludo, pelos en penacho y escamas blancas perifoliculares. Se concluye que la presencia de una placa alopecica cicatricial única en el vértex con signos tricoscópicos de LPP y 6 o más pelos en penacho, debe levantar la sospecha de EFFDLPP, como en el caso de nuestro paciente³.

En la tricoscopia, tanto el LPP como la FD pueden mostrar inflamación pronunciada, hiperqueratosis y ausencia de apertura folicular. En el LPP se observan escamas blancas/plateadas alrededor del pelo, eritema perifolicular, vasos sanguíneos concéntricos y coloración violácea de la epidermis interfolicular, mientras que la FD se caracteriza por escamas blancas amarillentas perifoliculares, hiperplasia perifolicular, áreas rojas lechosas y numerosos pelos en penacho⁴.

Se ha descrito que la cantidad de pelos en penacho puede orientar el diagnóstico etiológico, donde la presencia de cuatro a cinco pelos en penacho sugiere una alta probabilidad de una alopecia cicatricial neutrofilica y con más de seis el diagnóstico es prácticamente definitivo^{7,8}. La presencia de politriquia está asociado a la intensidad del proceso inflamatorio, causando una desorganización en la disposición y fusión de los folículos. Si bien es más frecuente en FD, también puede presentarse en LPP, celulitis disecante y lupus discoide⁴.

Se plantean las hipótesis de que la formación de pústulas en LPP puede estar asociado a infección secundaria o incluso a patrones diferentes de citoquinas y reclutamiento de células. El rascado puede permitir la penetración secundaria de microorganismos, conllevando a formación de pústulas y enmascarar así las lesiones primarias. Se ha observado que las características clínicas de LPP se presentan con mayor claridad después de iniciar el tratamiento con antibióticos sistémicos y con la reducción de pústulas⁴. Se especula que la disbiosis persistente después del tratamiento con antibióticos antiestafilocócicos puede conducir al colapso del privilegio inmunitario de los folículos pilosos y a la inflamación mediada por Th1, destacando características prominentes de FD o LPP según las diferentes etapas inflamatorias⁹.

También se propone la hipótesis de que este espectro es la presentación de FD en fases tardías, y en lugar de ser una presentación clínica tipo LPP, es una manifestación final de diversos tipos de alopecias cicatriciales como la FD³. Trüeb y colaboradores, proponen que el desarrollo de las características de LPP con el tiempo, se debe a una disrupción de los folículos pilosos en el curso de infección bacteriana, con consiguiente exposición a antígenos foliculares y desarrollo de la autoinmunidad¹⁰.

El tratamiento sugerido en el EFDLPP es combinado como el indicado en nuestro paciente. Se han utilizado esteroides tópicos e intralesionales, seguido de antibióticos tópicos. Los tratamientos antiinflamatorios deben ser priorizados y el tratamiento oral consiste en la administración antibióticos orales y diferentes opciones de tratamientos inmunomoduladores como la isotretinoína, hidroxycloquina, dexametasona y ciclosporina³.

Conclusión

El EFDLPP es una entidad recientemente descrita con pocos casos publicados en la literatura, caracterizada por una superposición de manifestaciones clínicas de ambas patologías. Si bien las pústulas y la politricia orientan al diagnóstico de alopecias

cicatriciales neutrofilicas, es importante considerar este nuevo espectro. Se debe sospechar en pacientes con placas alopécicas cicatriciales en el vertex con signos tricoscópicos de LPP y 6 o más pelos en penacho. Se recomienda indicar tratamiento antibiótico sistémico antes de tomar la biopsia, para poder observar las características histopatológicas clásicas, ya que es necesaria para concluir el diagnóstico. El reconocimiento temprano de esta entidad permitirá iniciar un tratamiento adecuado y oportuno●

Referencias

- 1 Abal-Díaz L, Soria M, Casanova-Seuma JM. Alopecias cicatriciales. *Actas demofiliogr*. 2012;103(5):376-387.
- 2 Mangold AR, Pittelkow MR. Lichen planus. En: Kang S, Aamagai M, Bruckner AL, et al (ed). *Fitzpatrick's Dermatology: 9th edition*. United States: Mc Graw Hill Education; 2019. p. 527-586.
- 3 Melián-Olivera A, Moreno-Arrones Ó, Burgos-Blasco P, et al. Clinical Characterization and Treatment Response of Folliculitis Decalvans Lichen Planopilaris Phenotypic Spectrum: A Unicentre Retrospective Series of 31 Patients. *Acta Derm Venereol*. 2024;104:adv12373.
- 4 Morais KL, Martins CF, Anzai A, et al. Lichen planopilaris with pustules: a diagnostic challenge. *Skin Appendage Disord* 2018;4:61-66.
- 5 Yip L, Barrett TH, Harries MJ. Folliculitis decalvans and lichen planopilaris phenotypic spectrum: a case series of biphasic clinical presentation and theories on pathogenesis. *Clin Exp Dermatol*. 2020;45(1):63-72.
- 6 Ramos PM, Melo DF, Lemes LR, et al. Folliculitis decalvans and lichen planopilaris phenotypic spectrum: case report of two paediatric cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(10):e674-e676.
- 7 Egger A, Stojadinovic O, Miteva M. A Series of 7 New Cases With Focus on Histopathology. *Am J Dermatopathol*. 2020;42(3):173-177.
- 8 Pincus LB, Price VH, McCalmont TH. The amount counts: distinguishing neutrophil-mediated and lymphocyte-mediated cicatricial alopecia by compound follides. *J Cutan Pathol*. 2011;38:1-4.
- 9 Zhang X, Zhu M, Zhou J, et al. Folliculitis Decalvans and Lichen Planopilaris Phenotypic Spectrum: A Case Report. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:993-996.
- 10 Trüeb RM, Rezende HD, Diaz MFRG. Dynamic Trichoscopy. *JAMA Dermatol*. 2018;154(8):877-878.