

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MEXICO.**

**FACULTAD DE QUÍMICA.**

**“EL PELO. MÉTODOS COSMÉTICOS PARA SU  
ELIMINACIÓN”.**

**TRABAJO ESCRITO VÍA CURSOS DE EDUCACIÓN CONTÍNUA.**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**INGENIERA QUÍMICA.**

**PRESENTA:**

**CECILIA XÓCHITL CHÁVEZ HERNÁNDEZ.**

**MÉXICO, D.F.**

**2007**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

Jurado asignado:

Presidente	Prof. Enrique Moreno Sáenz.
Vocal	Prof. Carolina Muñoz Padilla.
Secretario	Prof. María de Guadalupe Díaz Nanclares.
1er. Suplente	Prof. Martha Leticia Jiménez Pardo.
2º. Suplente	Prof. Edgar Kröttsch Gómez.

Sitio en donde se desarrolló el tema:

Biblioteca de la Facultad de Química. Facultad de Química.  
Universidad Nacional Autónoma de México.

ASESORA:

Q.F.B. María de Guadalupe Díaz Nanclares.

---

SUSTENTANTE:

Cecilia Xóchitl Chávez Hernández.

---

## **DEDICATORIA.**

A Dios

A mis padres Jesús y María del Carmen

A mis hermanos Álvaro, José Carlos y Carmen Citlalli

A mis sobrinos Álvaro E., Karla D. y Fernandita.

### **Declaración de intereses comerciales.**

La autora y la directora de la presente tesis no tienen ningún interés comercial en los productos o casas comerciales mencionados en la realización de la misma.

## **Agradecimientos.**

A Dios, por amarme tanto.

A mis padres, por su sabiduría, su paciencia, sus enseñanzas, su devoción e inagotable amor que me fortalecen como individuo.

A mis hermanos, porque en cada uno de ustedes, puedo sentir una forma muy particular de la expresión de su amor y comprensión, y porque han sido y son para mi guía y ejemplo.

A mis pequeños, Karlita, Alvarito y Fernandita por la sabiduría mas pura de su corta edad; a su mamá, Josefina, porque con discreción y consideración me dejó sentir su apoyo.

A mis amigos, en especial a Claudia G. y Huitzilin M., por el apoyo, el cariño, y la constancia de lo que significa ser amigas.

Al QFB. Raúl Garza V., porque debido a la sensibilidad y compromiso con los que hace su trabajo impulsó mis deseos de culminar mis propósitos académicos.

A Arturo, que siempre tuviste una solución y una palabra de aliento.

A mi directora de tesis QFB. María de Guadalupe Díaz Nanclares, por tu conocimiento, entusiasmo y paciencia para guiarme y entenderme.

Al Dr. Edgar Kröttsch, por sus valiosas aportaciones, que hicieron que el contenido de este trabajo se enriqueciera.

A mi país, México, por la estructura del sistema educativo que me permitió alcanzar un nivel profesional de educación.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por los valores que dejó en mi como ser humano y profesionista. Por mi raza hablará el espíritu.

## ÍNDICE

- i. **Dedicatoria**
- ii. **Declaración de intereses comerciales**
- iii. **Agradecimientos.**
- iv. **Índice**

Página

### **Introducción**

1

### **Capítulo 1**

#### **La piel**

1.1	La piel.	3
1.2	Funciones de la piel.	3
1.3	Estructuras de la piel.	5
1.3.1	Epidermis.	6
1.3.1.1	Capa basal o estrato germinativo.	8
1.3.1.2	Capa espinosa.	9
1.3.1.3	Capa granulosa.	9
1.3.1.4	Capa lúcida .	10
1.3.1.5	Capa córnea.	10
1.3.2	Dermis.	12
1.3.3	Hipodermis.	15
1.4	Glándulas sudoríparas.	16
1.5	Glándulas Sebáceas.	17
1.6	Uñas.	18

1.7	Pelo.	18
-----	-------	----

## **Capítulo 2**

### **El pelo**

2.1	El pelo	19
2.2	El folículo piloso. Embriología y anatomía.	20
2.3	El ciclo de crecimiento del pelo.	27
2.3.1	Anágeno o Fase de crecimiento.	28
2.3.2	Catágeno o Fase de involución.	30
2.3.3	Telógeno o Fase de reposo.	31
2.4	Distribución y tipos de pelo.	33
2.5	Biología de la fibra del pelo.	35
2.6	Pigmentación del pelo.	37

## **Capítulo 3**

### **Mecanismos de regulación en el crecimiento del pelo.**

3.1	Regulación del ciclo de crecimiento del pelo.	40
3.2	Desarrollo del folículo piloso. Control molecular y diferenciación en el ciclo de crecimiento.	45
3.2.1	Vías de señalización Wnt.	45
3.2.2	Vía de señalización SHH (proteínas sonic hedgehog)	47
3.2.3	Vía de señalización NOTCH.	47
3.3	La papila folicular.	48
3.4	Las hormonas como reguladoras del ciclo de crecimiento del pelo.	49
3.4.1	Los andrógenos.	49



3.4.2	Los estrógenos.	51
3.4.3	Hormonas tiroideas.	52
3.4.4	Glucocorticoides.	53
3.4.5	Hormona de crecimiento.	54

## **Capítulo 4**

### **Patologías asociadas al pelo.**

4.1	Variaciones en el pelo.	55
4.2	Trastornos del pelo.	60
4.2.1	El hirsutismo.	64
4.2.1.1	Causas del hirsutismo.	67
4.2.2	Hipertrichosis.	69
4.2.3	Foliculitis.	70
4.2.4	Tratamientos.	70

## **Capítulo 5**

### **Métodos cosméticos de eliminación del pelo.**

5.1	Historia de la eliminación del pelo.	72
5.2	Depilación y epilación.	74
5.2.1	Métodos depilatorios.	75
5.2.1.1	Depilación por rasurado.	75
5.2.1.2	Depilación por corte.	76
5.2.1.3	Depilación por abrasión.	76
5.2.1.4	Depilación con pasta de azúcar.	76
5.2.1.5	Depilación química.	76

5.2.2	Métodos epilatorios.	77
5.2.2.1	Epilación con pinzas.	77
5.2.2.2	Epilación con cera.	78
5.2.2.3	Epiladores rotatorios.	78
5.2.2.4	Epilación por electrólisis y termólisis.	78
5.2.2.5	Epilación por sistemas de luz.	79
5.2.2.6	Epilatorios químicos de uso tópico.	84
5.2.2.6.1	Eflornitina.	85
5.2.2.6.2	Soya.	86
5.2.2.6.3	Papaína.	90
5.2.2.6.4	Larrea Divaricata-Chaparral.	91
5.2.2.6.5	Finasterida de uso tópico.	92
5.2.2.6.6	Ácido dietilditiocarbámico (DEDCA).	93
5.2.2.6.7	Serenoa y semillas de curcubita.	93
5.2.2.6.8	Inhibidores de la ciclooxigenasa (NSAID).	93
5.2.2.6.9	Enzimas de la ruta de la síntesis del colesterol.	94
5.2.2.6.10	Inhibidores de la enzima L-asparagina sintetasa.	96
5.2.2.6.11	Supresores no esteroideos de la angiogénesis.	97
5.2.2.6.12	Inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz.	98
5.2.2.6.13	Inhibidores de la protein cinasa C ("PKC", protein kinase C).	100
5.2.2.6.14	Inhibidores de aminoacil-tRNA (asociado a la cisteína)	100

## **Capítulo 6**

### **Conclusiones**

Conclusiones 103

### **Bibliografía**

Bibliografía 105

## **INTRODUCCIÓN.**

En el transcurso del avance tecnológico y científico del mundo, la cosmetología a la par con otras áreas de la ciencia, ha venido evolucionando. La demanda de productos más seguros y eficaces también se ha incrementado de acuerdo a la evolución de los estándares de belleza que marca la sociedad. Las formulaciones cosméticas diseñadas para eliminar o inhibir el crecimiento del pelo en áreas no deseadas, por motivos estéticos o bien como resultado de una condición anormal (enfermedad), son el deseo de una necesidad de la sociedad.

El pelo es una formación epidérmica filiforme y flexible que sobresale de la superficie libre de la piel; se encuentra en toda la superficie cutánea, exceptuando palmas, plantas y labios. La fibra del pelo, como epitelio cornificado, está biológicamente muerta, pero a la vez proviene de una estructura, el folículo piloso, que posee particularidades anatómicas y fisiológicas para generarla.

El pelo tiene una función defensiva que presenta variaciones según la zona del cuerpo en donde se encuentra, y desempeña funciones sensoriales, termorreguladoras, de protección y filtración del aire.

El ciclo de crecimiento del pelo en el folículo piloso, ha hecho de este derivado epidérmico un eficiente sistema de renovación, que ha permitido el estudio de un número importante de condiciones biológicas como son la regulación de su crecimiento, los patrones moleculares de su desarrollo y su evolución cíclica, esta última dividida en tres etapas diferentes: la de crecimiento o anágeno, la de regresión o catágeno y de descanso o telógeno. Algunas hormonas controlan o tienen efecto sobre el crecimiento y la calidad del pelo, como son los corticoides

suprarrenales, las hormonas tiroideas, los estrógenos y principalmente los andrógenos.

Los cambios hormonales o fisiológicos, pueden generar modificaciones anormales en el crecimiento y características del pelo, como son la alopecia, que por procesos cicatriciales involucra la pérdida del folículo piloso; el hirsutismo, que es la manifestación del crecimiento y grosor excesivo del pelo en áreas típicamente masculinas y la hipertrichosis.

A través del tiempo se han desarrollado diferentes procedimientos que han sido empleados para remover el pelo indeseado, como son el afeitado que es la técnica más utilizada de corte del pelo con una maquinilla o navaja; la electrólisis, que consiste en alterar el pH del folículo, elevándolo y creando una reacción electroquímica dentro del tejido; la aplicación del rayo láser, que por destrucción térmica selectiva mediante luz y el pigmento del pelo, destruye o atrofia el folículo piloso; las cremas o lociones depilatoria, que rompen los puentes de azufre que conforman el pelo destruyéndolo superficialmente; la aplicación de ceras depilatorias, y la terapéutica con antiandrógenos. Estos procesos convencionales generalmente tienen desventajas asociadas con ellos.

El proveer un método cosmético para la reducción o inhibición del crecimiento del pelo a través de una formulación tópica, dermatológicamente aceptable, en una cantidad efectiva para reducir el crecimiento del pelo, que incluya un activo y un vehículo que aumente la penetración del activo; es una necesidad en la demanda de opciones para esta problemática.

## **Capítulo 1. LA PIEL**

### **1.1 La piel**

La piel forma un revestimiento flexible, que se renueva a sí mismo y realiza muchas funciones; se ajusta fácilmente a las variaciones notables del medio ambiente y protege al organismo de la deshidratación, al igual que protege las necesidades de las estructuras subyacentes a las que envuelve. Es un órgano autosuficiente, una barrera semipermeable que depende del riego sanguíneo y linfático. <sup>(1)</sup>

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano con una superficie promedio de 1.8 m<sup>2</sup> en el adulto; un espesor aproximado de 1 a 5 mm, según sea su localización (tejido cutáneo) y un peso aproximado del 10% del peso corporal. <sup>(2)</sup>

### **1.2 Funciones de la piel.**

La función principal de la piel, es la protección física contra traumatismos externos, variaciones de temperatura (termorregulación), radiaciones, penetración perjudicial de sustancias extrañas o no extrañas, control de la humedad, invasión y daño por microorganismos; para lo cual posee un mecanismo altamente integrado eficaz y complejo de queratinización, producción de pigmento, nervios sensitivos y regulación circulatoria. <sup>(1)</sup> (Fig. 1.1)

La piel se mantiene a sí misma y tiene la capacidad de reparar las heridas que sufre rápida y eficazmente; realiza la función de barrera selectiva, produce secreciones que mantienen una película superficial protectora; los lípidos que liberan gránulos laminares retrasan la evaporación del agua de la superficie cutánea, con lo que el cuerpo se protege de la deshidratación, así mismo se retrasa

la entrada de agua a través de la superficie tegumentaria; los queratinocitos entrelazados estrechamente resisten las invasiones microbianas.<sup>(3)</sup>

La piel brinda un área para la irradiación de precursores de vitamina D y por lo mismo participa en la síntesis de ésta; sostiene una fábrica que interviene en las funciones metabólicas de los carbohidratos, proteínas y grasas dentro de sus confines en donde existen multitud de enzimas intracelulares; junto con el sistema reticuloendotelial de la economía vascular, dirige la identificación de proteínas extrañas; establece respuesta inmunitaria de protección al ponerse en contacto con sustancias extrañas identificadas como tales a través de diferentes mecanismos de respuesta inmunológica.<sup>(1)</sup>

La piel actúa, aunque en menor grado, como un órgano de excreción por medio del sudor que junto con el ajuste del flujo de sangre en la dermis contribuyen a la termorregulación o regulación homeostática de la temperatura corporal, las glándulas sudoríparas ecrinas segregan la mayor parte del sudor en forma intermitente, el estímulo más importante es el calor, que a través del centro termorregulador del hipotálamo activa las fibras parasimpáticas secretomotoras colinérgicas que inervan el glomérulo sudoral, el sudor está formado por aproximadamente un 99% de agua y se evaporan diariamente de la piel un promedio de 400 ml, también contiene pequeñas cantidades de sales, dióxido de carbono y dos moléculas orgánicas resultado del desdoblamiento de las proteínas: amoníaco y urea.<sup>(1) (3) (4)</sup>

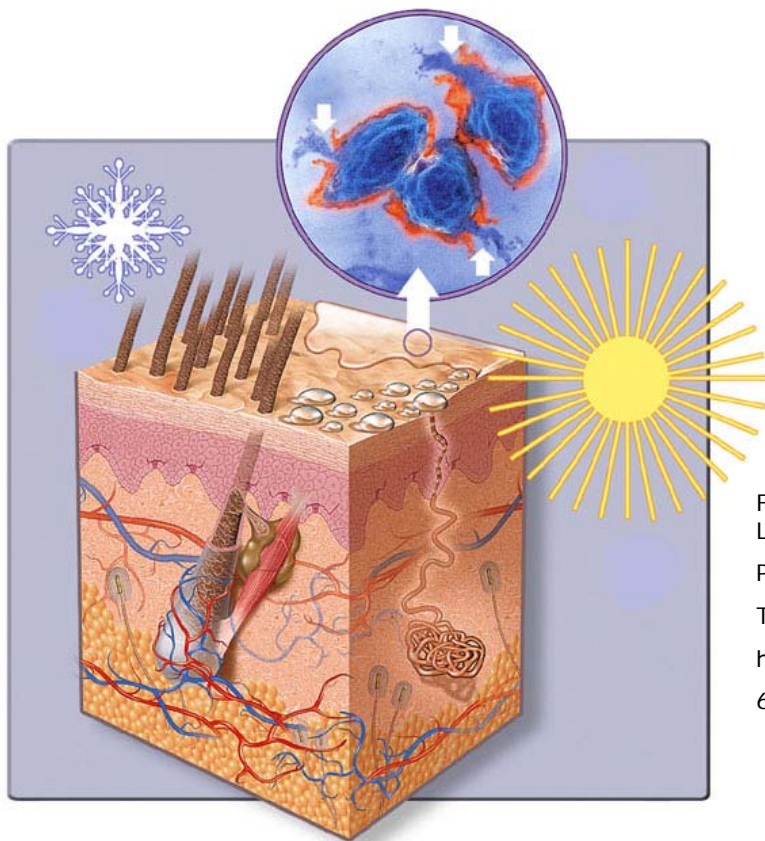


Figura 1.1  
Las Funciones de Protección de la Piel.

Tomado de:

[http://www.scfonline.com/english/36\\_e/36\\_e\\_pr/skinfunk36\\_e\\_pr.hm](http://www.scfonline.com/english/36_e/36_e_pr/skinfunk36_e_pr.hm)

### 1.3 Estructuras de la piel.

La piel está formada por la superposición de tres tejidos de estructura diferente, con funciones muy específicas y de origen y constitución diferentes. La superior, epitelial, llamada epidermis deriva del ectodermo; la inferior, conectiva, denominada dermis, se origina en el mesodermo; la porción más profunda de la piel es la hipodermis, la cual consiste en tejido areolar y adiposo. Las estructuras epiteliales (epidermis, unidad pilosebácea, apocrina, ecrina y uñas) son derivados ectodérmicos; nervios y melanocitos provienen del neuroectodermo; las estructuras mesenquimáticas (colágena y fibras elásticas, vasos sanguíneos, músculos y grasa) se originan del mesodermo. <sup>(5)</sup> (Fig.1.2)



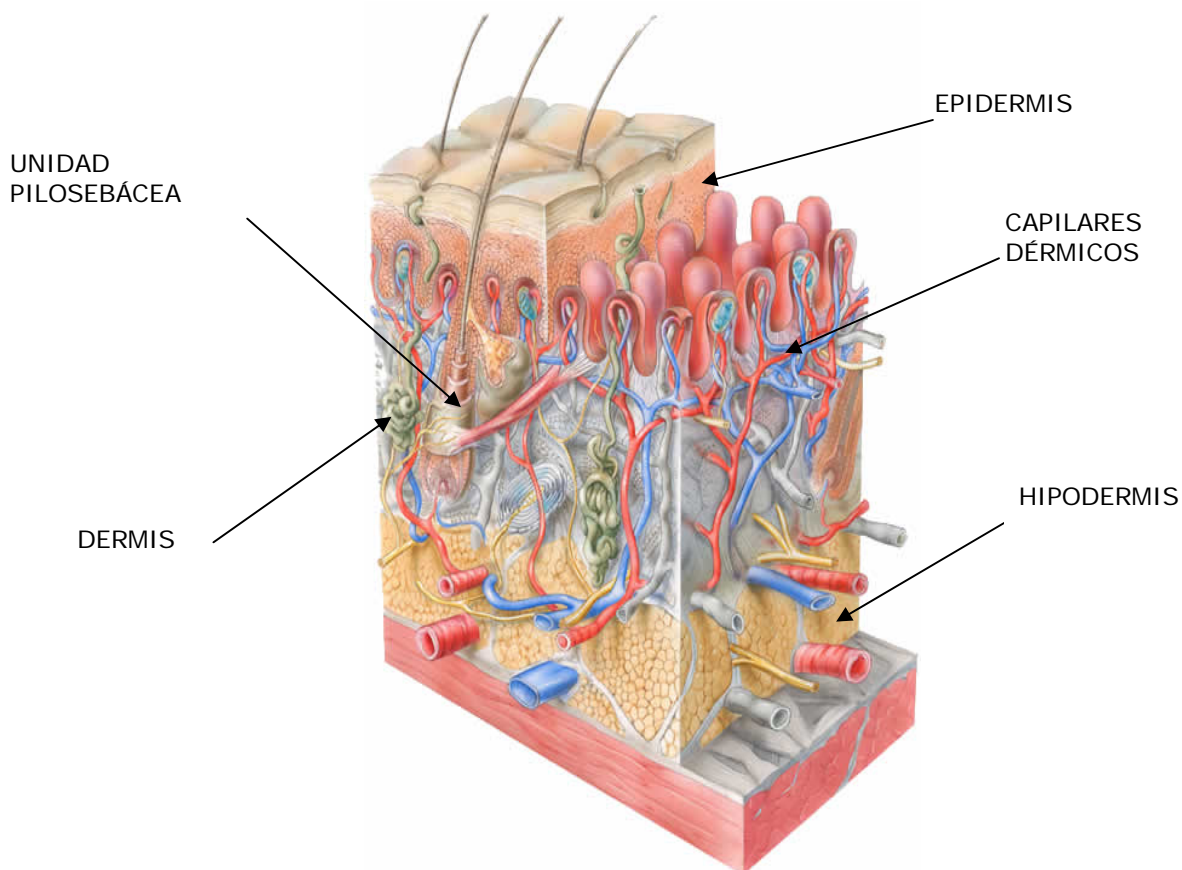


Figura 1.2

Esquema de un segmento de piel humana.

Tomado y modificado de Skin Care Forum:

[http://www.scfonline.com/english/27\\_e/27\\_e\\_pr/frontpage27\\_e\\_pr.htm](http://www.scfonline.com/english/27_e/27_e_pr/frontpage27_e_pr.htm)

### 1.3.1 Epidermis

El tejido epitelial escamoso y estratificado, la epidermis, constituye la parte más externa de la piel y tiene un espesor que varía de 0.5 a 1.5 mm según sea la zona; consta de varias capas, cada una de ellas con una estructura característica, aunque desde el punto de vista funcional es una unidad y debe considerarse como tal, porque las capas se intercomunican e interactúan anatómica y funcionalmente. La función de barrera es responsabilidad de la epidermis debido a la presencia de queratina intracelular y de lípidos de membrana e intercelulares en donde el progresivo enriquecimiento lipídico (constitución de bicapas de ceramidas) es

indispensable para el control de la pérdida de agua y para la regulación de la hidratación cutánea.

Sus células más abundantes (aprox. 80%), los queratinocitos, están sometidas a un proceso de diferenciación llamado queratinización, que aporta firmeza y flexibilidad a la epidermis. Por razón de diversas modificaciones morfológicas y bioquímicas que culminan con la formación de corneocitos para su posterior descamación, los queratinocitos migran desde la capa más profunda, la capa basal, hasta la más superficial, la capa córnea, atravesando otros dos o tres compartimientos que son la capa espinosa (estrato mucoso de Malpighi), la capa granulosa y la capa lúcida (casos especiales). Esta maduración requiere un promedio de 3 a 4 semanas. <sup>(2)</sup>

Las características de cada una de las capas epidérmicas reflejan las propiedades mitóticas y sintéticas de los queratinocitos y sus estados de diferenciación. La queratinización es una serie de cambios morfológicos complejos genéticamente programados, cuidadosamente regulados, y de eventos metabólicos que ocurren en forma progresiva en los queratinocitos posmitóticos que son: 1) aumento del tamaño celular y un aplanamiento de la forma celular, 2) la aparición de orgánulos celulares nuevos y la reorganización estructural de los ya presentes, 3) el cambio de un metabolismo celular generalizado a un metabolismo más "focalizado" asociado con la síntesis y la modificación de moléculas relacionadas con la queratina (proteínas y lípidos estructurales), 4) alteraciones de las propiedades de la membrana plasmática (antígenos de superficie y los receptores), 5) la degradación final de los orgánulos celulares, que incluye la fragmentación de la

cromatina internucleosómica característica de la apoptosis, y 6) la deshidratación. Cada estadio de la diferenciación adquiere mayor especialización en la estructura y la función de las células. El estadio final de la queratinización es un queratinocito muerto diferenciado por completo que contiene filamentos de queratina, proteína de la matriz y una membrana plasmática con refuerzo proteico y con lípidos de superficie asociados. La diferenciación del queratinocito es una serie controlada de eventos regulados por factores extrínsecos (ambientales) e intrínsecos (sistémicos y genéticos) que por lo tanto es vulnerable a la alteración en los diferentes niveles de queratinización.

En varios niveles de la epidermis hay otras poblaciones de células, como los melanocitos, las células de Langerhans, las células de Merkel, intercaladas entre los queratinocitos y otras células transitorias como los linfocitos. La epidermis no está vascularizada, por lo que los elementos necesarios para su metabolismo le llegan por difusión a partir de los capilares dérmicos. <sup>(6)</sup>

#### **1.3.1.1 Capa basal o estrato germinativo.**

Contiene queratinocitos cilíndricos con actividad mitótica, que se unen a la zona de la membrana basal y dan origen a las células de las capas más superficiales de la epidermis (1 Fig. 1.3). Las células basales tienen un núcleo grande y un nucleolo prominente, en cuyo citoplasma se encuentran los orgánulos característicos: aparato de Golgi, retículo endoplásmico rugoso, mitocondrias, lisosomas, ribosomas y vacuolas ligadas a la membrana que contienen melanosomas pigmentados transferidos desde los melanocitos por fagocitosis. El citoesqueleto de estas células incluye filamentos intermedios de queratina, los cuales se insertan en

los desmosomas que unen entre sí las células de esta capa y las de la capa espinosa adyacente. Los filamentos de queratina se insertan en los hemidesmosomas, los cuales, unen los queratinocitos con la membrana basal situada entre epidermis y la dermis. En los seres humanos el tiempo promedio normal de tránsito de una célula basal, desde el momento en que se despega de la lámina basal hasta que entra en el estrato córneo, es de por lo menos 14 días. El paso a través de la capa córnea y la descamación requiere de otros 14 días. También aquí se encuentran localizados los melanocitos en menor número que los queratinocitos en una proporción aproximada de 1:20 y que forman el pigmento cutáneo o melanina, que transfieren a las células epiteliales contiguas. <sup>(6)</sup>

#### **1.3.1.2 Capa Espinosa**

Se trata de queratinocitos, con los mismos orgánulos que los de la capa basal y algunos conservan su capacidad de división celular. La capa espinosa ocupa la mayor parte de la epidermis y sus células se correlacionan con su posición en la región media de la epidermis a su forma, estructura y propiedades subcelulares; están unidas entre sí por muchas prolongaciones, que se presentan en forma de puentes intercelulares o "espinas" llamados desmosomas y que son modificaciones de la superficie celular dependientes del calcio que favorecen la adhesión de las células epidérmicas y proporcionan resistencia y elasticidad a los factores mecánicos. (2 Fig. 1.3) <sup>(6)</sup>

#### **13.1.3 Capa Granulosa.**

Capa caracterizada por el aumento de los componentes necesarios para el proceso de muerte celular programada (apoptosis) y la formación de la barrera superficial

impermeable al agua. Esta constituida por hileras de células aplanadas cuyos núcleos y otros orgánulos se encuentran en proceso de degeneración y los filamentos intermedios son más evidentes; una característica distintiva es la presencia de gránulos teñidos de color oscuro por una proteína llamada queratohialina (una prequeratina), compuesta principalmente por una proteína electrodensa y filamentos intermedios de queratina. (3 Fig.1.3) Los queratinocitos también contienen gránulos laminares envueltos por una membrana, los cuales liberan una secreción con alto contenidos de lípidos que llena los espacios entre las células de esta capa granulosa y otras más superficiales de la epidermis y que funciona como un sellador impermeable que retrasa la pérdida de líquidos corporales. La célula granulosa sintetiza, modifica y forma ligaduras cruzadas de proteínas nuevas, en donde la capa granulosa, marca la transición entre los estratos profundos, metabólicamente activos y las células muertas de los estratos superficiales. <sup>(6)</sup>

#### **1.3.1.4 Capa Lúcida.**

Se encuentra sólo en la piel de las yemas de los dedos, las palmas de las manos y las plantas de los pies. Lo forman 2 o 3 hileras de células aplanadas, sin núcleo, que se visualizan como una línea semitransparente. Presentan ese aspecto debido a su contenido de eleidina, sustancia de aspecto oleoso que probablemente sea queratohialina en distinto estado físico. <sup>(5)</sup>

#### **1.3.1.5 Capa Córnea.**

La célula granulosa no solo sintetiza, modifica o forma ligaduras cruzadas de proteínas nuevas que intervienen en la queratinización, sino que además participa

en su propia destrucción programada, que ocurre durante la transición abrupta de una célula granulosa a una célula cornificada con diferenciación terminal que implica la pérdida del núcleo y casi todo el contenido celular a excepción de los filamentos de queratina. En la célula granulosa se han identificado DNAsa, RNAsa, hidrolasas ácidas, esterasas, fosfatasas, proteasas y activador del plasminógeno que se supone que participan en la degradación. Se han descrito estadios morfológicos de destrucción nuclear que ocurren por un mecanismo de apoptosis. La diferenciación terminal de los queratinocitos epidérmicos se debe a una modificación de la apoptosis programada que evolucionó para adaptar el queratinocito a sus funciones especializadas. Aún no se comprende bien el mecanismo de disolución final de los orgánulos y la composición de los componentes degradados, aunque parece ser que se recuperan nucleótidos, algunos aminoácidos, iones y oligoelementos que son reutilizados en la epidermis.

La transición completa de una célula granulosa a una célula cornificada se acompaña de una pérdida de peso seco de aproximadamente 45 al 86%. La barrera de la capa córnea, está formada por un sistema bicompartimental de corneocitos pobres en lípidos y ricos en proteínas, rodeados por una matriz extracelular lipídica continua. El 80% de la célula cornificada está formada por queratinas de alto peso molecular, estabilizadas por puentes disulfuro intermoleculares y que han perdido el núcleo celular. El enriquecimiento de los lípidos es resultado del depósito del contenido de los cuerpos laminares. Los cuerpos laminares son ricos en glucoesfingolípidos, fosfolípidos, colesterol e hidrolasas. Las bicapas laminares están formadas por tres tipos fundamentales de

lípidos: colesterol, ceramidas y ácidos grasos libres. El metabolismo y la secreción de este contenido, da lugar a la formación de la estructura de la unidad laminar en el estrato medio de la capa córnea. En la superficie, las células se desvinculan y desprenden en forma imperceptible ocurriendo la descamación. <sup>(6)</sup> (4 Fig. 1.3)

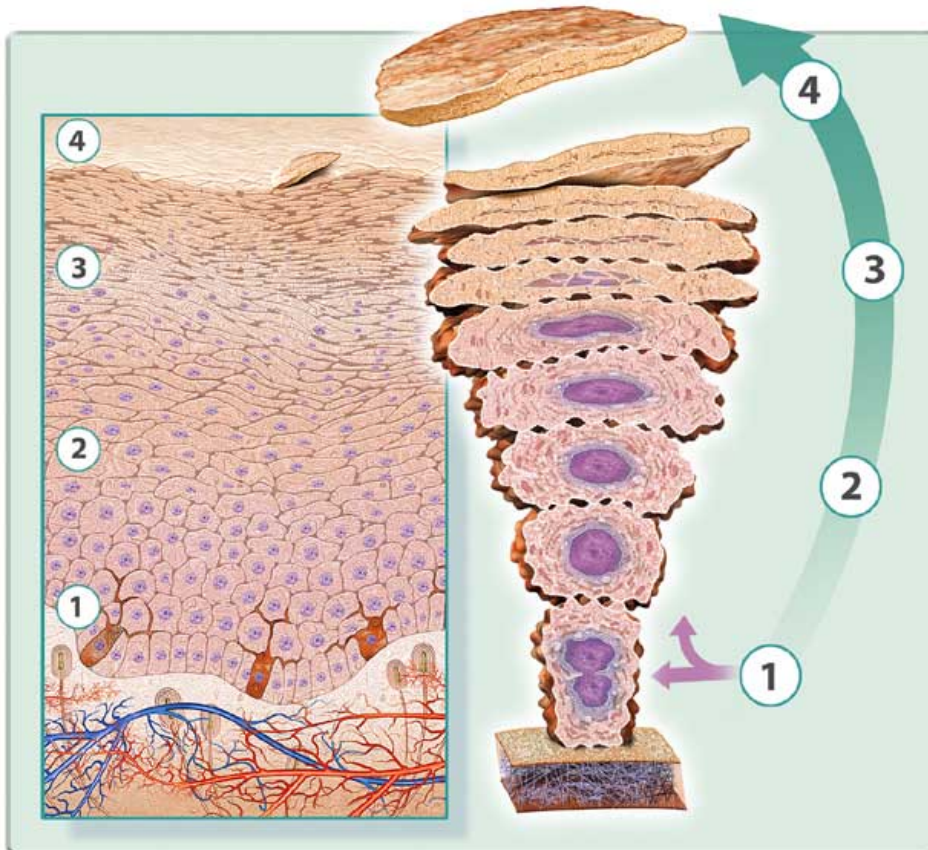


Figura 1.3

El ciclo de vida de un queratinocito hasta corneocito.

Tomado de Skin Care Forum.

[http://www.scfonline.com/english/35\\_e/35\\_e\\_pr/frontpage35\\_e\\_pr.hm](http://www.scfonline.com/english/35_e/35_e_pr/frontpage35_e_pr.hm)

### 1.3.2 Dermis

Sistema integrado de tejido conectivo fibroso, filamentoso y amorfo que incluye redes nerviosas y vasculares, anexos derivados de la epidermis (faneras), fibroblastos, macrófagos, mastocitos y células plasmáticas que ingresan en la

dermis en respuesta a diferentes estímulos. La dermis es la capa más gruesa de la piel y la que le brinda su plegabilidad, elasticidad y su resistencia a la tracción. Brinda protección contra agresiones mecánicas, fija el agua, participa en la regulación térmica y tiene receptores de estímulos sensitivos. La dermis interactúa con la epidermis para mantener las propiedades de ambos tejidos, colabora durante el desarrollo embrionario, en la morfogénesis de la unión dermoepidérmica y los anexos epidérmicos (estructura pilosebácea, uñas, glándulas sudoríparas), además de interactuar en la reparación y remodelación de la piel durante la cicatrización de las heridas.

El fibroblasto es una célula derivada del mesénquima que migra a través del tejido y es responsable de la síntesis y la degradación de las proteínas de la matriz del tejido conectivo fibroso, del no fibroso y de una serie de factores solubles; por lo que la función de los fibroblastos consiste en proporcionar el esqueleto estructural de la matriz extracelular y estimular la interacción entre la epidermis y la dermis, con la síntesis de mediadores solubles. Un solo fibroblasto es capaz de sintetizar más de un tipo de proteína de la matriz en forma simultánea. <sup>(6)</sup>

De acuerdo a su estructura tisular, la dermis se divide en dermis papilar y dermis reticular. La dermis papilar es la porción superficial, que consiste en tejido areolar que contiene fibras elásticas finas; su área superficial aumenta considerablemente gracias a pequeñas protuberancias digitoformes llamadas papilas dérmicas, cuyas estructuras penetran en la epidermis y contienen asas capilares; algunas papilas dérmicas también incluyen receptores táctiles (corpúsculos de Meissner) y terminaciones nerviosas libres. La presencia de vasos dentro de las papilas y la red



subpapilar que ellos constituyen, son la característica anatomofisiológica más importante de la dermis papilar. La dermis reticular, es la parte profunda de la dermis, que consiste en tejido conectivos denso e irregular, con haces de fibras de colágena que se entrelazan a manera de red y algunas fibras elásticas gruesas; ambas fibras producidas por las células del tejido conectivo, y en donde los espacios entre las fibras están ocupados por adipocitos, unidades pilosebáceas, células nerviosas y glándulas sudoríparas. <sup>(3)</sup>

Las fibras de colágena, proteína fibrosa rica en aminoácidos, glicina y prolina, pero sin cistina ni triptófano, representa aproximadamente el 98% del tejido conjuntivo; la tropocolágena (precursor de colágena) es sintetizada por los fibroblastos, que por polimerización forman las miofibrillas que darán lugar a la formación de fibras y posteriormente a los haces de fibras. La estructura creada por el entrecruzamiento proporciona una cierta capacidad extensiva. <sup>(5)</sup>

Las fibras elásticas, son una malla macromolecular compleja, que contienen casi un 90% de elastina y que se organizan como una red continua, que se extiende desde la unión dermoepidérmica, atravesando toda la dermis y llegando al interior del tejido conectivo de la hipodermis. Las fibras elásticas no muestran elasticidad propiamente dicha, sino que contribuyen a que las estructuras fibrosas recuperen su condición inicial, pues se rompen al extenderse en exceso. No es factible la neoformación y toda destrucción es irreversible. <sup>(6)</sup>

La sustancia fundamental, es resultado de la secreción de fibrocitos y fibroblastos, y representa una masa gelatinosa de consistencia variable, que contiene en esencia compuestos de elevado peso molecular, especialmente

mucopolisacáridos como los proteoglicanos y glucosaminoglicanos (ácidos hialurónico, condroitín sulfato y dermatán sulfato), mismos que poseen un alto poder hidrófilo y regulan la capacidad de la dermis para fijar agua de tal manera que convierten la sustancia fundamental en un depósito hídrico de la piel. También pueden unirse a factores de crecimiento y vincular células con la matriz fibrilar y filamentosa de modo que inciden en la proliferación, diferenciación, reparación tisular y en la morfogénesis. La sustancia fundamental es también un lubricante de las fibras del tejido conectivo. El límite profundo entre la dermis y la hipodermis está definido por la transición del tejido conectivo fibroso a tejido conectivo adiposo. <sup>(7)</sup>

### **1.3.3 Hipodermis**

La unión entre la capa profunda de la dermis reticular y la hipodermis, es una transición abrupta de un tejido conectivo dérmico con predominancia fibrosa, a una región subcutánea rica en tejido adiposo. En el aspecto estructural y funcional las dos regiones están muy bien integradas a través de redes nerviosas, redes vasculares y la continuidad de anexos epidérmicos.

Los adipocitos, derivados del mesénquima, son las células más importantes de la hipodermis. Los adipocitos están organizados en lóbulos limitados por tabiques de tejido conectivo fibroso (colágena y reticulina). Los nervios, los vasos, y los capilares linfáticos están localizados entre los tabiques y confieren una rica inervación e irrigación a la región desempeñando un papel crucial en la regulación del metabolismo celular. El proceso de síntesis y almacenamiento de grasa tienen continuidad durante toda la vida mediante la acumulación de lípidos en los

adipocitos, la proliferación de los adipocitos ya existentes o el reclutamiento de células nuevas. La hormona leptina es secretada por los adipocitos y aparentemente emite una señal de retroalimentación de largo plazo, para la regulación y el control de la distribución del tejido graso.

La hipodermis funciona como aislante del cuerpo, como reservorio energético, como amortiguador físico y como protector de la piel, permitiendo movilidad sobre las estructuras subyacentes. Tiene un efecto estético en el moldeado de los contornos del cuerpo. <sup>(6)</sup>

#### **1.4 Glándulas Sudoríparas**

Las glándulas sudoríparas son de dos tipos las ecrinas y apocrinas. Las glándulas sudoríparas ecrinas son glándulas exocrinas que prácticamente se encuentran en toda la superficie corporal; desembocan directamente en la superficie cutánea a través de un poro. Existen de entre 2 a 5 millones en la superficie de la cutánea y sólo se carecen de ellas en los labios y parte de los genitales.

El sudor ecrino está integrado por un 99% de agua además de sodio, potasio, cloruro, glucosa, urea, lactato en concentraciones que varían mucho en distintos sujetos y según la intensidad de la sudoración. Su pH es ácido (entre 4 y 6.5), lo que le confiere propiedades antibacterianas. Es inicialmente inodoro, pero la humedad que genera induce la proliferación bacteriana, lo que conlleva la formación de productos de olor desagradable a partir del sudor apocrino.

Su función principal es la de mantener la homeotermia del organismo. Participa también en la eliminación de productos de desecho y en el mantenimiento de la

hidratación cutánea por la mediación de la emulsión epicutánea en la que constituye la fase acuosa. <sup>(2)</sup>

Las glándulas sudoríparas apocrinas son más voluminosas que las ecrinas y se presentan en axilas, monte de Venus, pezones, oído externo, párpados y regiones perianal y genital. Son glándulas enrolladas cuyo diámetro interno es 10 veces mayor que el de las glándulas ecrinas. Están sistemáticamente asociadas al folículo piloso y empiezan a funcionar hasta después de la pubertad. El pH del sudor de las glándulas apocrinas es de entre 6.2 a 7.5 y la secreción es desencadenada por estímulos emocionales fuertes (inervación de las fibras adrenérgicas). <sup>(1)</sup>

### **1.5 Glándulas Sebáceas**

Las glándulas sebáceas están sistemáticamente unidas al folículo piloso formadas por invaginaciones de las células epidérmicas de la vaina epitelial del folículo piloso; están situadas en la dermis media, en el mismo ángulo que el músculo piloerector, su tamaño suele ser inversamente proporcional al del folículo piloso al que están unidas; produce el sebo, secreción constituida por un líquido oleoso esencialmente integrado por glicéridos y ácidos grasos libres (57.5%), ésteres de ceras (26%), escualeno (12%), ésteres de colesterol (13%) y colesterol (1.5%).

La glándula sebácea es extremadamente sensible a los andrógenos y su producción está regulada por diversos factores que varían según el sexo, la localización de las glándulas (son más numerosas a la altura del cuero cabelludo y de la línea media del rostro) y la edad. El sebo es uno de los constituyentes de la emulsión epicutánea. Por su efecto oclusivo, limita la evaporación del agua epidérmica, contribuyendo así al mantenimiento de la hidratación cutánea. <sup>(2)</sup>

## **1.6 Uñas**

Las uñas, son anexos cutáneos formados por una placa córnea dura, lisa, translúcida, brillante y abombada que nace en una invaginación de la epidermis. Está constituida principalmente por queratina dura rica en azufre, agua, calcio, hierro y fósforo. Su crecimiento es continuo, alrededor de 1 mm por semana y varía según la localización, la edad y la nutrición. Constituyen una estructura de protección de la cara dorsal de las extremidades de los dedos de las manos y de los pies, que facilitan la prensión y sirven eventualmente para la defensa. <sup>(2)</sup>

## **1.7 Pelo**

El pelo, filamento de queratina muy duro pero muy flexible, está implantado de forma más o menos oblicua en la piel, incluido en una invaginación epidérmica en forma de pequeño saco alargado que se denomina folículo piloso. El crecimiento del pelo tiene lugar de manera intermitente, según un ciclo en el que las diferentes fases de crecimiento se inician en función de diferentes factores: genéticos, hormonales, emocionales, etc. <sup>(2)</sup>

## Capítulo 2. EL PELO

### 2.1 El Pelo.

El pelo siempre ha ejercido fascinación; se perpetuaba su belleza y se le atribuía un poder mágico y fuerza atractiva en cuentos y leyendas (*Loreley* sobre la roca del Rhin con su melena ondulada, *Sansón*, que perdió su fuerza al cortarle el pelo, etc.). Los egipcios fueron los primeros en dedicarle atención especial al pelo con elaborados postizos y peinados; para los griegos también representaba preocupación al cubrir sus cabezas con pelucas rubias; los romanos heredaron el gusto por su cuidado, en donde las barbas y melenas eran símbolos de prestigio social. <sup>(8)</sup>

El pelo desarrolla una importante función en la sociedad y en las relaciones humanas; ha participado del desarrollo de acontecimientos en el tiempo y ha expresado dinámicamente alternativas de modas y épocas en donde ha representado símbolos de estatus sociales, religiosos, de virilidad y profesionales. A pesar de su aparente falta de función vital, para los seres humanos la importancia psicológica del pelo es considerable. Su pérdida lleva a depresión, baja autoestima y humillación en hombres y mujeres de cualquier edad. En forma paralela el crecimiento del pelo facial y corporal más allá de lo aceptado por las pautas corporales "normales" puede ser tan angustiante como la pérdida del cabello. <sup>(9)</sup>

Evolutivamente, el pelo puede haber servido como protección del organismo contra la pérdida de calor proporcionándole a la epidermis subyacente "una primera línea de defensa". El desplazamiento de nuestros primeros ancestros

desde los bosques tropicales hacia la sabana descubierta pudo haberse acompañado de la pérdida gradual de la dependencia del pelo como aislante.

El pelo corporal en el ser humano posee escaso valor protector, no así los especializados como las pestañas y las cejas, así como el pelo de las narinas y el oído externo que proporcionan cierta protección frente al entorno; además, el crecimiento profuso del pelo del cuero cabelludo ofrece excelente protección contra el daño actínico. Otra función del pelo humano es como “órgano táctil” involucrado en la percepción sensorial. Los folículos pilosos, poseen numerosas terminaciones nerviosas sensitivas que responden a la presión sobre el tallo del pelo, lo cual permite casi todas las modalidades de sensibilidad táctil. El pelo también actúa como un conducto que libera las secreciones glandulares sebáceas.

La fibra del pelo como tal puede no tener una función tan importante, mientras que la naturaleza cíclica del folículo piloso hace de este derivado epidérmico un excelente modelo de estudio de varios procesos biológicos, como son la morfogénesis, la regulación del crecimiento, la diferenciación celular, la formación de patrones de crecimiento, el control del ciclo de crecimiento. También la investigación de las interacciones entre mesénquima y epitelio son un sistema ideal para entender fenómenos como el mantenimiento de la epidermis, la curación de heridas y la génesis de tumores en la piel. <sup>(10)</sup>

## **2.2 El Folículo Piloso. Embriología y Anatomía.**

Los primeros folículos pilosos primordiales se forman aproximadamente a las 9 semanas de gestación, distribuidos principalmente en cejas, labio superior y mentón. Durante la vida fetal, la producción de los folículos se genera en varias

etapas intercaladas; los folículos primarios y secundarios se desarrollan con la expansión de la piel; el folículo secundario se desarrolla a cada lado del primario, lo que produce grupos típicos de tres pelos. En general se cree que la piel del adulto no puede producir folículos nuevos en circunstancias normales.

La morfogénesis folicular inicia con episodios inductivos que comprenden el intercambio de señales entre las células del epitelio y el mesénquima, y que procede mediante etapas: de iniciación folicular, elongación y diferenciación celular. La primera señal para la formación del folículo piloso proviene del mesénquima (mesodermo), señal que induce el engrosamiento de la epidermis para la formación de una placoda, en donde las células epiteliales de la misma se elongan en mayor medida que las células adyacentes; la placoda emite señales que inducen el agrupamiento de las células dérmicas subyacentes para dar formación a un condensado dérmico en donde se emite una "segunda señal dérmica" que induce la proliferación y movilización hacia abajo de una columna de células epiteliales para que se forme el germen del pelo. <sup>(11)</sup> (Fig. 2.1)

Se han producido avances en la identificación de las moléculas que regulan el desarrollo folicular. Posibles inductores de los apéndices epiteliales son familias de moléculas de señalización como:

- Familias Wnt, expresadas por las células de la papila folicular para el crecimiento inicial hacia abajo del folículo (formación de la placoda).
- Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF's).
- Factor de necrosis tumoral (TNF).



- Proteínas morfogénicas del hueso (BMP´s), para reprimir la formación de la placoda en la piel adyacente controlando el espaciamiento entre los apéndices.
- Tenescina, expresada de forma selectiva por las células mesenquimáticas de las condensaciones dérmicas para la promoción de la agregación de células mesenquimáticas, y el crecimiento de las células epiteliales.
- Expresión de un receptor de neurotrofina, p75, para la transformación de anágeno a catágeno.
- Vías de señalización de los genes sonic hedgehog (SHH). <sup>(12) (13) (14)</sup>

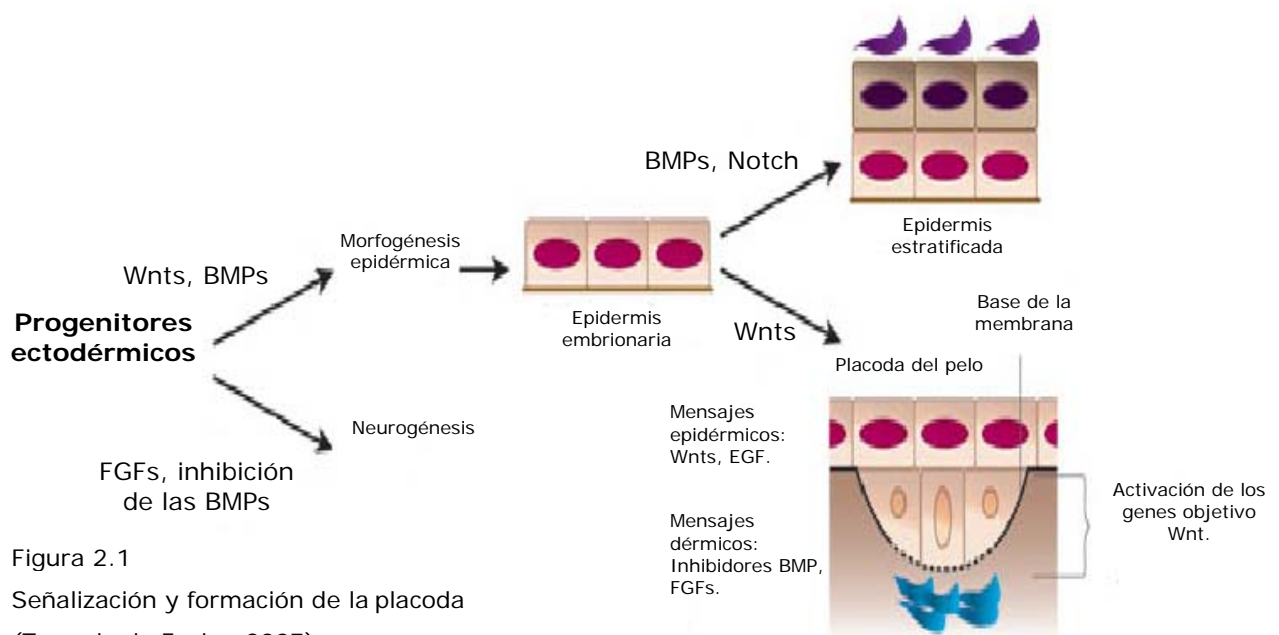


Figura 2.1  
Señalización y formación de la placoda  
(Tomado de Fuchs, 2007).

El estadio Papila Folicular, es el siguiente de la neogénesis folicular y representa la organización de una columna de queratinocitos extendiéndose hacia la dermis en forma perpendicular hacia la superficie de la piel. Rodeando el cordón epidérmico están las células mesenquimáticas, que se especializan para formar la vaina folicular (vainas de tejido conectivo). Así entonces, se conectan en la punta de la papila folicular (punta del cordón epitelial) que se aplanan para convertirse en la porción matriz del bulbo y que con la continua elongación del folículo da origen a la papila bulbar, la cual está caracterizada por la formación de excrescencias de células de la vaina radicular externa, células que se organizan y diferencian en dos regiones separadas en la cara posterior del folículo. La excrescencia superior da origen a la glándula sebácea y la inferior origina la protuberancia epitelial, que posteriormente se convierte en el lugar de inserción del músculo erector del pelo. El bulbo contiene las células precursoras del epitelio folicular del pelo. En la papila pilosa, en su porción más profunda, se forma una invaginación alrededor del conglomerado de células dérmicas asociadas con el folículo hasta convertirse finalmente en la papila folicular (papila dérmica). El origen del tallo piloso y la vaina radicular interna es a través de los queratinocitos de la matriz de la región precordial, y su diferenciación está mediada por las moléculas de señalización Notch, BMP (Proteínas morfogénicas del hueso) y miembros de la familia Wnt. <sup>(15)</sup>

Los melanocitos responsables de la pigmentación de la fibra del pelo se encuentran en el bulbo proximal del anágeno folicular, situados entre los queratinocitos basales de la matriz. La vaina radicular externa (capas de células

epiteliales más periféricas), es muy probable que derive de las células del bulbo, y se continúa con la epidermis. Cuando el folículo comienza a producir un pelo, las células centrales de la columna del folículo rudimentario se degeneran, y forman un túnel a través del que puede salir el nuevo pelo formado. Para su análisis, la organización interna del folículo piloso se representa como una serie de aros epiteliales concéntricos que están limitados por la capa lustrosa, que es una membrana basal acelular. (Fig. 2.2)



Figura 2.2 Folículo piloso

Microscopía electrónica de barrido coloreada. (SEM) de una sección transversa a través de tallo del pelo (al centro) y el folículo piloso (capas circulares).

El tallo del pelo está cubierto por la cutícula que contiene queratina dura. Las secciones del folículo son VRI (vaina radicular interna, color rosa), y VRE (vaina radicular externa, color azul) y en la parte más externa está la vaina de tejido conectivo (Color café). Magnificación: x100 a 6x6cm de tamaño.

Tomada de SCIENCE PHOTO LIBRARY.

(<http://www.sciencephoto.com/search/searchLogic.html?frontpage=1&searchstring=Hair+shaft&country=67&x=18&y=5>)

La vaina radicular externa, directamente por arriba del bulbo, presenta una sola capa, aunque el folículo, más arriba está compuesto de varias capas de células cuboides; su estructura es similar a la de la epidermis arriba y al nivel de la glándula sebácea. Las células capilares que se encuentran adyacentes a la vaina radicular externa están en contacto con la capa de Henle (vaina radicular

interna), y la conformación de estas células capilares en las regiones prequeratogénicas es de una sola hilera de células aplanadas, no así en la zona precortical, en donde mientras la capa de Henle se queratiniza, las células capilares adquieren forma cuboide con un núcleo prominente. En la porción en donde la vaina radicular interna se degenera (alejado del folículo), las células capilares adquieren formas irregulares y se queratinizan; con una queratina única (K6hf), expresan PAI-2 (Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 2), para evitar la destrucción celular prematura. <sup>(16)</sup>

La vaina radicular interna, que moldea y sostiene el tallo piloso, está compuesta por tres compartimientos:

- La capa de Henle, la más extensa y la primera en queratinizarse.
- La de Huxley intermedia, componente más importante de la vaina radicular interna.
- La cutícula de la vaina radicular interna, la más interna y adyacente al tallo piloso.

El tallo piloso también posee tres compartimientos:

- La cutícula, la más externa y que se entrelaza con la cutícula de la vaina radicular interna.
- La corteza, que forma el bulbo del tallo piloso.
- La médula, es variable.

La organización longitudinal del folículo puede dividirse en siete regiones con límites anatómicos definidos:

1. Región del canal piloso, se extiende desde la superficie de la piel al nivel de la unión dermoepidérmica; la parte inferior se convierte en la unidad infundibular intraepidérmica.
2. Infundíbulo, se extiende hacia abajo hasta la apertura de la glándula sebácea.
3. Glándula sebácea.
4. Istmo, que comienza en el conducto sebáceo y finaliza en la zona de la protuberancia epitelial.
5. Protuberancia epitelial (bulge), lugar de inserción del músculo erector del pelo; región alimentada por células madres del epitelio folicular; y se extiende hasta niveles profundos del folículo.
6. Folículo inferior, incluye la zona queratógena, que se extiende desde la zona de la protuberancia epitelial hasta la parte superior del bulbo piloso.
7. Bulbo piloso, porción más profunda de la estructura folicular que envuelve la papila folicular.

La actividad mitótica para la formación del pelo y la vaina radicular interna se produce por debajo de la Línea crítica de Auber, que se ubica en el diámetro más ancho del bulbo folicular. (Fig. 2.3)

El folículo puede formar un ángulo con la superficie de la piel cuando debido a un estímulo se provoca la contracción del músculo erector del pelo, que tira del lado posterior del folículo, por lo que los pelos asociados se orientan en sentido más vertical, brindando una barrera térmica mayor dado que aumenta el espesor relativo del medio aislante (efecto de piel de gallina). <sup>(17)</sup>

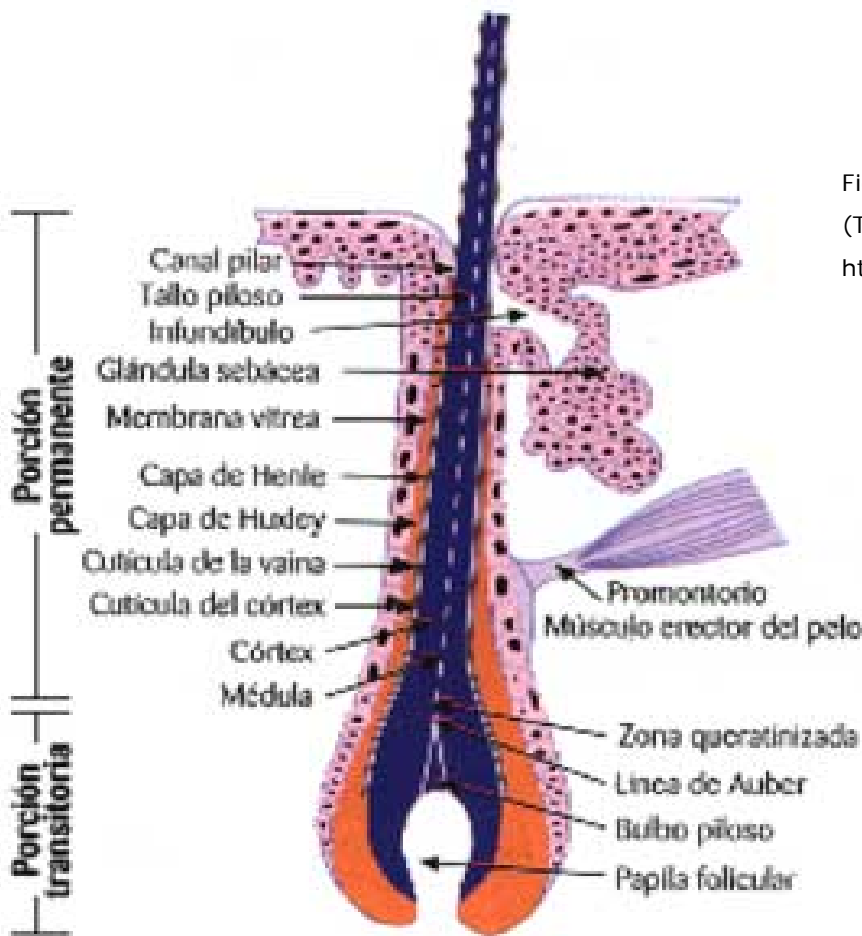


Figura 2.3: Anatomía del folículo piloso.  
 (Tomado de infodepilacion:  
<http://infodepilacion.com/infoGeneral/s01>).

### 2.3 El Ciclo de Crecimiento del Pelo.

La formación del pelo en el folículo no es continua, sino que en cada folículo se suceden fases de desarrollo, reposo y neoformación en una serie rítmica. Cada pelo tiene además su ritmo individual, desplazado respecto al de los demás; todos los pelos, cualquiera que sea su clase, tiene una vida limitada y su pérdida a causa de la muda es un proceso fisiológico. (Fig.2.4)

Ciertas investigaciones indican que durante el ciclo del pelo, el folículo puede influir en la fisiología de otras estructuras cutáneas, como la glándula sebácea, la red vascular, la grasa subcutánea e incluso la actividad inmune.

Los folículos pilosos experimentan fases cíclicas:

1. Anágeno o Fase de Crecimiento
2. Catágeno o Fase de Involución
3. Telógeno o Fase de Reposo <sup>(18)</sup>

### 2.3.1 Anágeno o Fase de Crecimiento.

La fase activa de anágeno puede dividirse en seis subestadios (I a VI):

Tabla 2.1 Subestadios de la fase anágeno.

• Anágeno I.	Las células de la papila que han contactado con la protuberancia epitelial, la estimulan y ésta comienza a crecer en profundidad.
• Anágeno II.	El germen secundario rodea a la papila y se empieza a formar el pelo.
• Anágeno III.	Los melanocitos empiezan a formar melanina.
• Anágeno IV.	El pelo llega a la altura de la glándula sebácea.
• Anágeno V.	Llega al ostium folicular.
• Anágeno VI	El pelo emerge ya en la superficie cutánea.

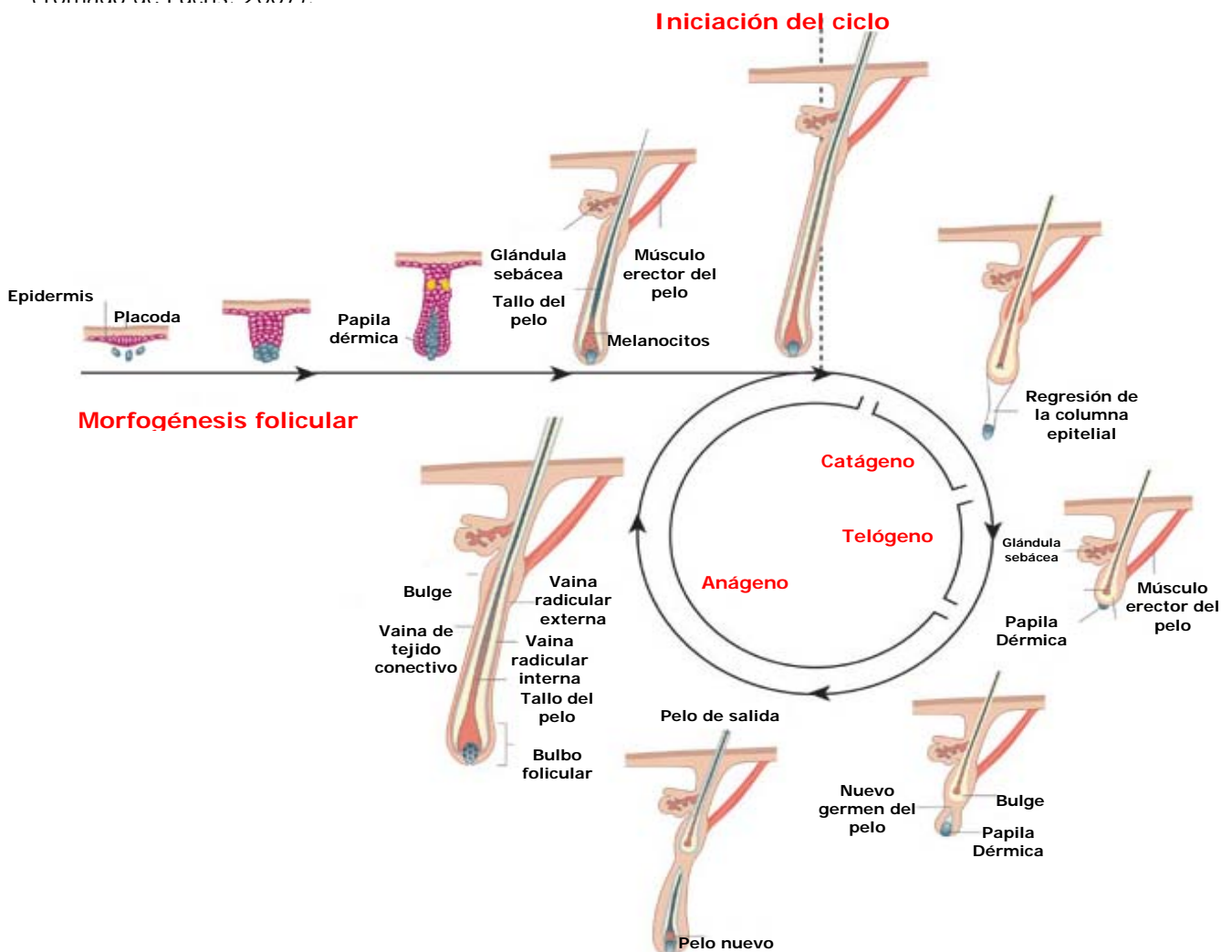
El pelo anágeno está unido fuertemente a la papila, cuando se arranca duele; se puede observar una raíz pigmentada con parte de la vaina radicular interna adherida. El pelo anágeno es el más sensible a estímulos químicos, físicos, hormonales e incluso a infecciones o inflamaciones. Las agresiones dañan el metabolismo de las células de la porción matriz del bulbo, metabólicamente activas. Ante estas circunstancias, el pelo puede reaccionar con una prematura finalización de la fase anágena, pasando a la fase telógena; también, en su defecto, se transforma en un pelo malformado (distrófico); o degenera

irreversiblemente.<sup>(19)</sup> La duración del anágeno varía en función de la edad, el sexo, la genética, la región del cuerpo, el ambiente hormonal, la estación del año.

Tabla 2.2 Duración del anágeno en diferentes regiones del cuerpo.

Región del cuerpo	Duración del anágeno
Cuero cabelludo	2 a 6 años
Pierna	19 a 26 semanas
Brazo	6 a 12 semanas
Labio superior. Bigote.	4 a 14 semanas

Figura 2.4 Ciclo de crecimiento del pelo.  
(Tomado de Fuchs, 2007).





### 2.3.2 Catágeno o Fase de Involución.

Es la fase más corta, dura sólo de 3 a 4 semanas en todos los casos. Cesa la melanogénesis, se detienen las divisiones celulares y el tallo se libera de la papila dérmica, el bulbo piloso forma una estructura queratinizada en forma de maza (pelo en maza) que emigra hacia arriba, mientras se reabsorbe parte del folículo.

Al final del anágeno el folículo ingresa en el catágeno y los cambios morfológicos y moleculares son los característicos de la muerte celular programada (apoptosis). Los cambios celulares son:

Tabla 2.3: Cambios celulares en el periodo catágeno.

Porción matriz del bulbo. Melanocitos.	Dejan de producir melanina, reabsorben sus dentritas y sufren apoptosis
Porción matriz del bulbo. Queratinocitos.	Dejan de proliferar de forma abrupta y pasan a la diferenciación terminal. Los folículos más bajos involucionan y retrogradan
Células de la papila folicular	Se reúnen y permanecen contenidas en la vaina del tejido conectivo misma que se contrae y empuja a la papila folicular condensada hacia el fondo de la porción epitelial del folículo en regresión.
Vaina del tejido conectivo	Sufre engrosamiento.
Papila folicular	Entra en reposo en el fondo de la porción permanente del folículo piloso.

Hasta el presente se desconocen las señales moleculares que desencadenan el catágeno. Pero existen una serie de señales producidas en este estadio, como las siguientes:

Tabla 2.4: Señales moleculares producidas en el catágeno.

Catágeno	Disminución de la proteína antiapoptótica, Bcl-2.	Melanocitos, queratinocitos de la porción matriz del bulbo
Catágeno	Aumento de la proteína proapoptótica, Bax.	Melanocitos, queratinocitos de la porción matriz del bulbo
Catágeno temprano	Se observan receptores asociados con la apoptosis (Fas/Apo, p55TNFR, p75NTR)	Porción inferior del epitelio folicular
Catágeno tardío	Se observan receptores asociados con la apoptosis (Fas/Apo, p55TNFR, p75NTR)	En el epitelio de la vaina radicular externa en regresión.

Se sugiere que los cambios en la concentración de estas moléculas desempeñarían algún papel en la transición entre anágeno y catágeno.

Tabla 2.5: Factores de transcripción entre anágeno y catágeno.

Factor de transcripción c-Myc	Disminuye en anágeno tardío y catágeno
Factor de transcripción c-Myb y c-Jun	Sólo se reduce en el catágeno.
Factor de crecimiento de los queratinocitos, KGF	Regulado de manera negativa en el catágeno temprano
Factor de crecimiento de los hepatocitos, HGF	Regulado de manera negativa en el catágeno temprano
Factor de crecimiento transformador beta (TGF-β1)	Regulado de manera positiva.

(20)

### 2.3.3 Telógeno o Fase de Reposo.

El pelo telógeno dentro del folículo piloso tiene un extremo proximal en forma de clava, que en general se desprende del folículo, durante el telógeno o el anágeno siguiente. El nuevo pelo, producido en el anágeno nuevo, no “expulsa el pelo del ciclo anterior y puede a veces encontrarse junto al pelo telógeno retenido dentro del folículo. La vaina radicular interna está ausente del folículo telógeno pues se desintegra en el folículo anágeno a nivel de la apertura del conducto sebáceo. Por último, se produce una nueva fase de crecimiento, y el ciclo se repite.

Recientemente, la atención se ha dirigido al estudio de los mecanismos de desprendimiento del pelo, conocido con el término Exógeno, que describe la relación entre el tallo del pelo y la base del folículo telógeno más que la actividad cíclica del folículo subyacente. Debido a que los pelos pueden retenerse por más de un ciclo, esta fase de desprendimiento se vuelve independiente del anágeno y del telógeno. Del control de este periodo exógeno se sabe poco, pero están involucradas vías proteolíticas en la formación y en la eliminación del pelo “en clava”. La naturaleza cíclica del crecimiento del pelo es similar en los mamíferos, pues mantiene un patrón de crecimiento y reposo donde la tasa de crecimiento varía según las especies y el lugar del cuerpo; si todos los folículos se encuentran relativamente “sincronizados”, el crecimiento del pelo puede producirse en una onda; pero el que la actividad de cada folículo sea independiente de la de sus vecinos nos describe un patrón en mosaico; modalidad de crecimiento del pelo que exhiben los seres humanos después del desarrollo gestacional. El comportamiento de este patrón se alcanza en las etapas posteriores de la vida ya que intrauterinamente en el desarrollo gestacional se observa lo siguiente:

Tabla 2.6: Transición del patrón del crecimiento del pelo.

Semanas 26 y 28 de gestación.	Crecimiento del pelo en onda	Transición al telógeno de los folículos del cuero cabelludo. Desprendimiento del pelo en forma sincronizada en el momento más cercano al nacimiento.
Final del primer año de vida posnatal	Patrón en mosaico	Comportamiento individual de los folículos.

Tabla 2.7: Fase de crecimiento de los folículos pilosos del cuero cabelludo en la que se encuentran en un momento dado.

85-90%	ANÁGENO
13%	TELÓGENO
< 1%	CATÁGENO

Se cree que cada folículo piloso atraviesa el ciclo de crecimiento del pelo entre 10 y 20 veces en la vida, pero la hipótesis de que todos cumplen con regularidad los ciclos de crecimiento no está confirmada; la investigación en roedores indica que sus folículos permanecen en el telógeno a través de periodos cada vez más largos, lo cual desde el punto de vista biológico es razonable, considerándose la enorme cantidad de energía necesaria para mantener un folículo piloso en el anágeno durante varios años; por lo que se considera que el ciclo de los folículos humanos puede ser discontinuo y de características heterogéneas. <sup>(18)</sup>

## 2.4 Distribución y tipos de pelo.

Los folículos pilosos se encuentran distribuidos en toda la piel, con excepción de las palmas, las plantas y parte de los genitales (piel lampiña). En el cuero cabelludo se encuentra la mayor densidad de folículos en donde las variaciones existentes a través del tiempo son aproximadamente:

Al nacimiento	1.135/cm <sup>2</sup>
Final del primer año de vida	795/cm <sup>2</sup>
Niños prepúberes	170-250/ cm <sup>2</sup>
Tercera década de la vida	615/cm <sup>2</sup>
Adulto promedio	310-500/cm <sup>2</sup>

La cantidad de folículos presentes en el cuero cabelludo de las personas con cabello castaño o negro es de aproximadamente de 100,000; en personas rubias

esa cantidad es aproximadamente 10% mayor y en personas pelirrojas, un 10% menor. La clasificación del pelo puede hacerse de acuerdo a su textura, longitud, cantidad de pigmento, diámetro del tallo del pelo, extensión de la formación celular, lo cual resalta sus diferencias para clasificarse en distintos tipos. En general los seres humanos poseen:

Tabla 2.8: Tipos de pelo.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lanugo</li> </ul>	<p>Propio del feto. Suave y fino. Escasa pigmentación. Se desprende generalmente antes del nacimiento.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vello</li> </ul>	<p>Pelo corporal prepuberal en ambos sexos. Amedulados y sin pigmento. Penetran en la piel ½ mm aproximadamente. A partir de la pubertad, se convierte en pelo terminal las áreas andrógeno dependientes: axilas y pubis en ambos sexos; cara, extremidades, tórax y pubis superior en varón.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pelo Intermedio</li> </ul>	<p>Aproximadamente de 1cm de longitud. Tiene médula Tiene relativamente poco pigmento.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pelo Terminal</li> </ul>	<p>Aparece a partir de los 3 a 4 meses de edad en el cuero cabelludo y tras la pubertad en las áreas andrógeno dependientes. Tienen médula y mucho pigmento. Puede tener una profundidad de 3.5mm. Son los del cuero cabelludo, barba de varón, axilas, pubis, pestañas y cejas, nariz y orejas.</p>

La clasificación no es exacta y una relación en medida de la longitud final del pelo en el cuero cabelludo sería:

Tabla 2.9: Longitud final aproximada de los distintos tipos de pelo en c. cabelludo

Vello	Longitud <1cm
Pelo Intermedio	Aproximadamente 1cm longitud
Pelo Terminal	Longitud > 1cm

En cortes transversales de la fibra del pelo existen variaciones en sus características; en el cuero cabelludo, los diámetros típicos varían entre 40 y 120µm; y el diámetro del pelo de los blancos y los negros es por lo general más estrecho que el de los asiáticos. Las características específicas del pelo varían con la raza: en personas blancas por lo general es oval al corte transversal y algo enrollado; el pelo en personas negras suele ser oval y algunas veces aplanado y retorcido; y en personas asiáticas el pelo es redondo en el corte transversal y liso. Estas relaciones no se guardan en los pelos de otros sitios corporales, ya que en pestañas, barba y pelo del pubis, tienden a mostrar características similares en todas las razas. <sup>(21)</sup>

## **2.5 Biología de la fibra del pelo.**

Los tallos pilosos maduros son fibras biológicas sin vida. Sus propiedades físicas e integridad se deben a:

- Acumulación de varios grupos de productos especializados de diferenciación del pelo. Ej. Las queratinas duras del pelo.
- Fuertes adherencias intracelulares que se producen entre las diferentes células de la fibra. Ej. Formación de puentes disulfuro entre las diversas proteínas estructurales. (Estos enlaces entre proteínas con alto contenido de azufre y las queratinas producen una red sólida y densa y ayuda a mantener la forma y la textura de la fibra). (Fig. 2.5)



Figura 2.5 Estructura del pelo humano.

El pelo es una estructura de apariencia enroscada compuesto de queratina. La capa externa de células sobrepuestas (color café) es la cutícula. Por dentro de la cutícula está la corteza (color rosa) compuesta de largas y delgadas fibras. Protuyendo de la corteza, al centro está la médula. La ultraestructura de la médula revela las macrofibras, las microfibras y la estructura molecular alfa-helicoidal (espiral). Tomada de SCIENCE PHOTO LIBRARY.

(<http://www.sciencephoto.com/search/searchLogic.html?frontpage=1&searchstring=Hair+shaft&country=67&x=18&y=5>)

Los elementos constitutivos del pelo son aminoácidos fisiológicos (especialmente la cistina) que se sintetizan en su raíz para formar cadenas de queratina. El enlace peptídico de los aminoácidos da origen a la estructura en espiral de las fibras de queratina. Las células de la vaina radicular externa contienen varias proteínas de filamentos intermedios de queratina "suave"; misma que es características de las células epidérmicas basales y de los queratinocitos hiperproliferativos. La corteza es la parte más importante de la fibra pilosa humana y contiene la mayor parte de las queratinas del pelo "duras". El esquema molecular en el que se basan los filamentos de la queratina del pelo es el mismo que el de los filamentos intermedios epidérmicos en donde los residuos de 400 a 500 aminoácidos de cadenas individuales están dispuestos en secuencias que tienen muchas repeticiones de heptadas, y por ello pueden unirse para formar espirales enrolladas. Trabajos recientes acerca de la caracterización de los genes de la queratina del pelo humano develó que en el folículo piloso existen 9 genes funcionales de queratina del pelo tipo I (ácidos) y 6 genes

funcionales de queratina del pelo tipo II (básicos). Otras proteínas importantes halladas en la corteza, se conocen como proteínas asociadas con la queratina y se dividen en dos grupos:

1. Proteínas con alto contenido de azufre, ricas en cisteína (9-25kDa); éstas forman un pegamento biológico entre los filamentos de queratina de la corteza y son las últimas en producirse en la misma.
2. Proteínas con un alto contenido de glicina y tirosina (6-9kDa); la secuencia de estas proteínas forma asas de glicina, que al interactuar con asas de glicina similares de los filamentos de la queratina del pelo, produciría una queratina cortical de estructura muy apretada.

En la médula, de morfología diferente a la de la corteza, se encuentran proteínas con enlaces cruzados  $\epsilon$ -( $\gamma$ -glutamil) lisina, que contienen citrulina. La cutícula del tallo piloso, es importante para la integridad de la fibra, pues protege la corteza. Las proteínas con alto contenido de azufre son las últimas en producirse en la cutícula. Al generarse algún daño en la cutícula ya sea por agentes físicos o químicos, es probable que la fibra se rompa. <sup>(22)</sup>

## **2.6 Pigmentación del Pelo.**

En los mamíferos las células dentríticas conocidas como melanocitos producen la pigmentación de la piel y el pelo, la melanina (pigmento) es procesada en unos gránulos conocidos como melanosomas, el pelo se pigmenta en su fase de crecimiento debido a que la actividad melanogénica de los melanocitos foliculares está relacionada con la fase anágeno del ciclo del pelo; la formación de melanina en el catágeno y telógeno está interrumpida. Los melanocitos que producen el



pigmento están localizados en la zona de la matriz del folículo anágeno por encima de la papila folicular, estos melanocitos al estar cargados de pigmento ejercen la transferencia del mismo a través de sus dendritas (prolongaciones) abriéndose paso entre los queratinocitos diferenciados para envolverlos. La localización principal del pigmento es la corteza del tallo piloso. La melanina está formada por polímeros altamente complejos creados a partir de la tirosina; de forma general un folículo produce un solo tipo de pigmento, pero en cualquier momento dado también puede producir dos. Los dos tipos de melanina son la eumelanina, que da color al pelo castaño y negro; y la feomelanina, que da color al pelo rojo y rubio. Los melanosomas que contienen eumelanina y feomelanina difieren en tamaño y forma, así como en el color. Los eumelanosomas son ovals y largos; los feomelanosomas son esféricos y pequeños. Durante los primeros estadios de formación de pelos nuevos es habitual que no se halle pigmento en el tallo, por lo que las puntas del nuevo pelo no suelen contener pigmento; tampoco es habitual hallar pigmento en la porción del tallo piloso producida justo antes de que el folículo entre en la fase de reposo (telógeno), de manera que también carece de pigmento la porción proximal del pelo. La situación de los melanocitos durante la fase catágeno y telógeno del ciclo del pelo está aún sin resolver; se cree que durante el catágeno, la pérdida de melanocitos se restablece a partir de una reserva de melanocitos no diferenciados en alguna "porción permanente" del folículo. La intensidad del color de la fibra es proporcional a la cantidad de pigmento que hay en la fibra. En ausencia de pigmento se produce pelo blanco; a una disminución muy marcada del pigmento se genera el pelo gris (canas); si se

encuentra una menor incorporación de pigmento en el tallo piloso resulta en un color con matices más suaves; las variaciones sutiles en el tono dependen de la refracción y la reflexión de la incidencia de la luz sobre las diferentes interfases internas del tallo del pelo. <sup>(23)</sup>

## **Capítulo 3.**

### **MECANISMOS DE REGULACIÓN EN EL CRECIMIENTO DEL PELO.**

#### **3.1 Regulación del ciclo de crecimiento del pelo.**

En años recientes se ha despertado un gran interés en investigar el pelo y los mecanismos que regulan su crecimiento. Investigaciones recientes se han concentrado en demostrar lo siguiente:

- La localización y biología de las células madre del epitelio folicular.
- La caracterización de las células de la papila folicular y sus productos.
- La identificación de los mecanismos moleculares involucrados en la regulación epitelial y mesenquimática del ciclo de crecimiento.
- Una mejor definición de los aspectos hormonales de la regulación de este crecimiento.

La presencia de células madre (stem cells) en el epitelio folicular es esencial, dado que desempeñan un papel central en:

- El mantenimiento a largo plazo del folículo piloso.
- La regulación del ciclo de crecimiento del pelo
- El inicio de los tumores de la piel. <sup>(24)</sup>

Las células epiteliales de la región de la protuberancia epitelial de la vaina radicular externa expresan muchos rasgos característicos de las células madre presentes en el epitelio folicular como son:

- El ciclo de las células de la protuberancia epitelial es lento.
- Su proliferación celular puede ser inducida por diversos estímulos de crecimiento.

- Son relativamente indiferenciadas (citoplasma de apariencia primitiva).
- Su capacidad proliferativa es mayor que la de las células epiteliales de otras regiones del folículo piloso.
- Debido a su localización en la parte más baja de la porción permanente del folículo, sobreviven a la destrucción celular que se produce en cada catágeno.

La "*hipótesis de activación de la protuberancia epitelial*", es un modelo que permitió explicar ciertas características importantes del ciclo del pelo y surge de la identificación de estas células madre en la protuberancia epitelial del folículo piloso. (Fig. 3.1)

Esta hipótesis sugiere que, al emitirse señales mesenquimáticas de la papila dérmica terminal, éstas son recibidas por las células madre del epitelio folicular que sufren una proliferación transitoria durante la primera fase del anágeno lo que da origen a una población de células amplificadoras transitorias (AT) de rápida proliferación que forma una columna que migra hacia abajo y que empuja a las células de la papila dérmica. Las células madre de la protuberancia epitelial pueden retomar su estado de ciclo lento cuando las señales de la papila dérmica se eliminan.

Debido a que los queratinocitos de la matriz con células AT poseen capacidad proliferativa limitada, al agotarse esa reserva proliferativa, experimentan diferenciación/apoptosis terminal (acontecimiento clave del catágeno).

El respaldo para esta teoría fue dado por hallazgos como el empleo de una técnica de marcación doble que demuestra que la progenie de las células madre

de la protuberancia epitelial tiene capacidad para migrar hacia abajo en dirección a la matriz del pelo y originar varios tipos de células pilosas, como son las de la corteza y la médula. <sup>(25)</sup> <sup>(26)</sup>

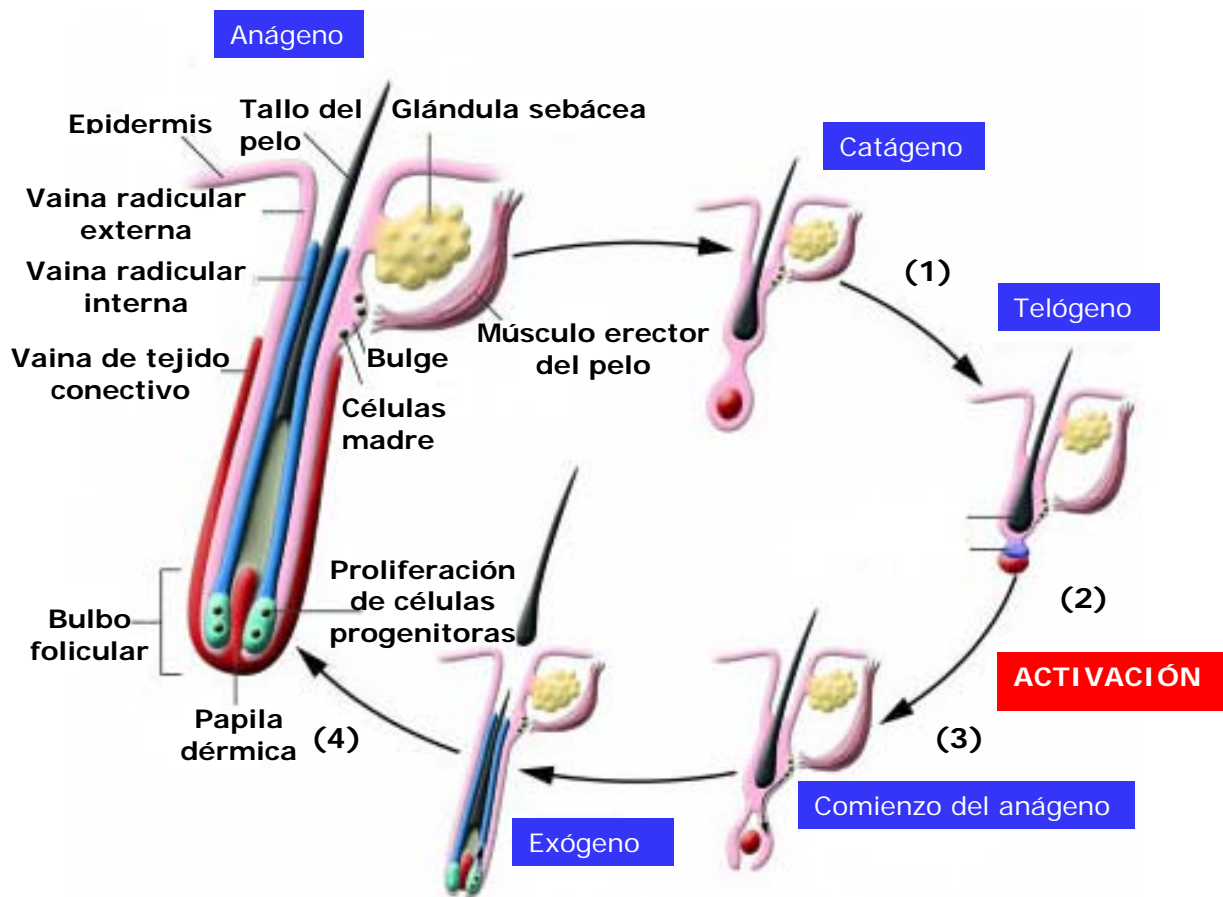


Figura 3.1 Hipótesis de la activación de la protuberancia epitelial.

- 1) La papila folicular se moviliza hacia arriba (catágeno) para aproximarse estrechamente con la protuberancia epitelial (telógeno).
- 2) Activación de las células de la protuberancia epitelial por la papila folicular adyacente.
- 3) La papila folicular se moviliza hacia abajo (inicio del anágeno); "inactivación" de las ahora células proliferativas de la protuberancia epitelial.
- 4) Activación de la papila folicular por la matriz nueva.

Esta hipótesis predice que un ciclo del pelo tendrá una duración basada en el potencial proliferativo finito de las células AT de la matriz. (Tomado y modificado de Cotsarelis G. 2006).

Por otra parte mediante microdissección (en ratón vibrissa) se demostró que las células de la protuberancia epitelial son capaces de originar todos los tipos celulares del folículo piloso, así como también los de la glándula sebácea. <sup>(17)</sup>

En conjunto esta información confirma el concepto de que las células madre de la protuberancia epitelial pueden:

- Originar todos los tipos de células del folículo piloso.
- Originar algunas de las estructuras relacionadas con el pelo como la glándula sebácea.

El papel que el folículo piloso podría desempeñar en la reparación de las heridas de la epidermis, se evidenció experimentalmente en roedores, a los que se les extrajo epidermis; esto desencadenó la migración de algunos queratinocitos de los folículos pilosos para contribuir con la regeneración de la epidermis interfolicular. <sup>(25)</sup>

En piel humana, posterior a una quemadura grave, durante la reepitelización, los queratinocitos tienen un origen folicular común. También se demostró mediante un método selectivo de marcación, que las células AT que provienen de la protuberancia epitelial efectúan diferentes funciones como:

- Movilizarse hacia abajo para formar la vaina radicular externa, la matriz y el tallo del pelo del folículo piloso
- Desplazarse hacia arriba para poblar la capa basal de la epidermis. <sup>(27)(25)</sup>

Esta migración de las células AT del epitelio folicular hacia arriba, hacia la epidermis normal sugiere una relación aún más estrecha de la que se pensaba entre el folículo piloso y la epidermis normal; así como da respaldo a la idea de

que los queratinocitos provenientes de la protuberancia epitelial podrían estar involucrados en el mantenimiento a largo plazo de la epidermis.

Al existir un fenómeno combinado de migración de la progenie de células derivadas de las células madre de la protuberancia epitelial hacia arriba (epidermis normal) y hacia abajo (para formar el tallo del pelo) dicho fenómeno sugiere que estas células son por lo menos bipotenciales. (Fig. 3.2)

En conclusión se tiene evidencia firme de que las células madre epiteliales multipotenciales están localizadas en la protuberancia epitelial y de que estas células tienen la capacidad de mantener la epidermis, el folículo piloso y la glándula sebácea. <sup>(24) (25)</sup>

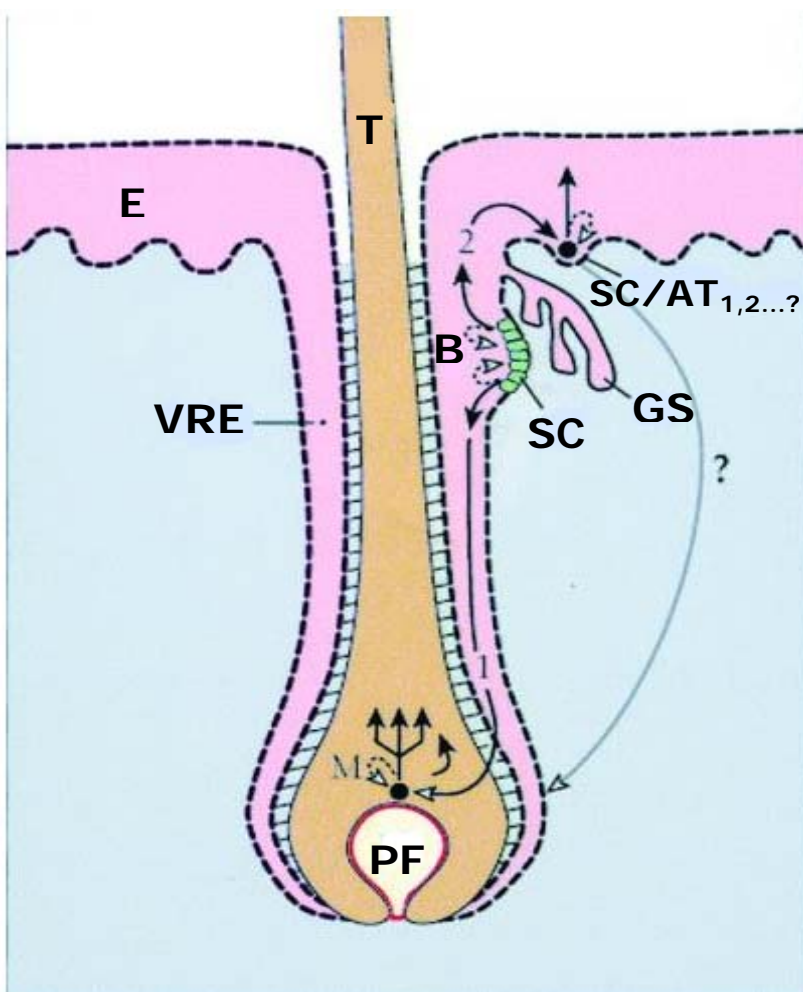


Figura 3.2 Unidad Epidermopilosebácea. La protuberancia epitelial contiene una población de supuestas células madre de queratinocitos, que pueden originar: Vía 1. Una población de células progenitoras pluripotenciales y de división rápida (AT) en la matriz que produce el tallo piloso. Vía 2. Alternativamente, las células madre de la protuberancia epitelial pueden dar origen a las células madre/progenitoras de la epidermis. La flecha larga y curva denota la capacidad demostrada de las células epiteliales adultas, para formar un nuevo folículo piloso en respuesta al estímulo mesenquimático apropiado. B: bulge o protuberancia epitelial; E: epidermis. PF: papila folicular; M: queratinocitos de la matriz; VRE: Vaina radicular externa. T: tallo piloso; SC: células madre progenitoras (stem cells). GS: glándula sebácea; AT: células amplificadoras transitorias (AT). (Tomado y modificado de Lavker, 2000)

### 3.2 Desarrollo del Folículo Piloso. Control molecular y diferenciación en el ciclo de crecimiento.

En el desarrollo del folículo piloso, así como en el ciclo de crecimiento del pelo se ven involucradas algunas moléculas que actúan en la población de células madre, en los queratinocitos de la matriz y en la papila folicular. Entre estas moléculas se incluyen:

#### 3.2.1 Vías de señalización Wnt.

La comunicación recíproca entre el epitelio y el mesénquima es esencial en cada etapa del desarrollo de los diferentes tipos de apéndices cutáneos (unidad pilosebácea, plumas, etc), y en este proceso están involucradas señales moleculares; los factores Wnt están entre las señales moleculares más investigadas en humanos y de los cuales se conocen 18 miembros, 10 receptores (las proteínas Frizzled) y varios co-receptores. Las proteínas Wnt activan múltiples rutas de señalización, desempeñan roles esenciales en muchos aspectos del desarrollo, proliferación, adhesión, movimiento y polaridad celular. <sup>(28)</sup>

Tabla 3.1: Vías de señalización Wnt involucradas en la regulación del desarrollo y del crecimiento del folículo piloso. <sup>(29)</sup>

Molécula	Zona de actividad	Modo de expresión	Consecuencia	Conclusión
Ligandos Wnt extracelulares	Unión a los receptores Frizzled	Inactivación de un complejo proteico que en condiciones normales actúa sobre la $\beta$ -catenina para la degradación	Acumulación de $\beta$ -catenina. Traslocación al núcleo. Unión a factores de transcripción de la familia TCF/LEF* Regulación de la expresión de los genes diana Expresión en la placoda y condensados dérmicos.	La señalización Wnt es importante en la interacción entre el epitelio y el mesénquima.



Tabla 3.2: Vías de señalización Wnt involucradas en la regulación de la formación del tallo piloso. <sup>(29)</sup> <sup>(30)</sup>

Moléculas	Zona de actividad	Modo de expresión	Consecuencia	Conclusión
Complejo $\beta$ -catenina-LEF1*	Células más diferenciadas de la matriz del folículo piloso formado por completo	Se mantiene activo.	Actividad regulatoria	
Wnt3 y gen efector Wnt	Expresados en la zona precortical Vaina radicular externa.	Regulada	Controla la diferenciación del tallo piloso	Define el fenotipo del pelo (Ej. pelo más corto).
Proteína plakoglobina asociada con $\beta$ -catenina	Células más diferenciadas de la matriz del folículo piloso formado por completo	Se mantiene activo.	Influye en la duración del anágeno; el inicio de la apoptosis y en la tasa proliferativa de los queratinocitos foliculares.	La familia Wnt produciría señales clave en las células que se diferencian en los diversos componentes del tallo piloso.

\*LEF1 (Factor Acrecentador linfoide)

Tabla 3.3: Vías de señalización Wnt involucradas en la activación de células madre del folículo piloso (normalmente en reposo durante el anágeno temprano del ciclo). <sup>(29)</sup>

Molécula	Zona de actividad	Modo de expresión	Consecuencia	Conclusión
Proteína TCF3	Células de la protuberancia epitelial en el inicio del anágeno	Represor de la vía de señalización Wnt. ( $\beta$ -catenina-LEF)	La supresión de la señalización Wnt es necesaria para mantener las células madre en estado indiferenciado, o bien, al comienzo del anágeno para la conversión de las células madre a células AT, la eliminación de la represión y la activación de las vías Wnt son necesarias.	Regulación de la diferenciación. Mantenimiento del fenotipo de la célula precursora que determina el destino de las células madre.

### 3.2.2 Vía de señalización SHH (proteínas sonic hedgehog).

Tabla 3.4 La SHH (proteína sonic hedgehog) puede producirse en una célula para alterar el proceso de desarrollo de sus células diana adyacentes. <sup>(31)</sup> <sup>(32)</sup>

Molécula	Zona de actividad	Modo de expresión	Consecuencia	Conclusión
SHH (proteínas sonic hedgehog)	Receptor de superficie de la célula patched-1 (Ptc1)	Interactúa y bloquea la función del receptor de la célula patched-1 (Ptc1) La SHH, se sugiere podría actuar con ulterioridad a la señalización Wnt	La SHH envía señales a las células epiteliales y mesenquimáticas del folículo en desarrollo Regulación del anágeno temprano	Interviene en la regulación del desarrollo del folículo piloso durante la morfogénesis. Regula la progresión adecuada del folículo durante su transcurso en el ciclo de crecimiento.
SHH (proteínas sonic hedgehog) y el Carcinoma Basocelular CBC.	Epidermis folicular e interfolicular	Activación inapropiada de la vía SHH. Sobreexpresión de SHH y de los efectores de la vía SHH.	Las SHH desempeña un papel en la formación de CBC	Es probable que las células madre del epitelio folicular sean la fuente de muchos tumores de la piel, entonces los niveles de SHH pueden alterar la regulación del crecimiento de estas células y generar CBC

### 3.2.3 Vía de Señalización NOTCH.

Notch, es un receptor de transmembrana que, unido a su ligando correspondiente sufre liberación proteolítica del dominio intracelular Notch (NICD).

El NICD se transloca al núcleo, donde actúa como parte del complejo de transcripción con algunas proteínas.

Tabla 3.5: Señalización Notch. <sup>(33)</sup>

Molécula	Zona de actividad	Modo de expresión	Consecuencia	Conclusión
Receptor Notch1- Ligando Delta, Jagged-1 y Jagged-2	Células precorticales. Células de la matriz	Liberación proteolítica del dominio intracelular para su traslocación al núcleo.	Transcripción de células de la matriz en componentes más diferenciados del tallo piloso.	La expresión de Notch en un tipo celular podría dirigir la diferenciación de los tipos celulares adyacentes.

### 3.3 La papila folicular.

La papila folicular está formada por un grupo especializado de células mesenquimáticas, que se vinculan al desarrollo del folículo y al ciclo de crecimiento del pelo.

- Las células de la papila folicular y las de la vaina dérmica son diferentes de los fibroblastos dérmicos normales debido a que pueden enviar señales que inducen la formación del pelo.
- Las células especializadas localizadas en la vaina de tejido conectivo (que rodea al folículo) tienen la capacidad de formar una papila folicular e inducir el crecimiento. <sup>(34)</sup>
- La capacidad de las células de la papila de inducir el pelo se demostró cuando queratinocitos cultivados fueron mezclados con fibroblastos de la papila folicular; posteriormente se injertaron (ratón nude) y hubo formación de folículos pilosos; sin embargo ante la presencia de fibroblastos dérmicos no se formaron.
- Las células de la papila folicular elaboran proteasas y sus inhibidores, moléculas de la matriz extracelular, factores de crecimiento, receptores y

moléculas de transducción de señales involucradas en la regulación del ciclo del pelo.

Algunas de las evidencias que demuestran lo anterior son:

- La relación entre el diámetro y la longitud de la fibra pilosa es directa con el volumen de la papila folicular. <sup>(35)</sup>
- La cantidad de células en la papila folicular y el volumen de su matriz extracelular asociada se encuentran correlacionados en forma positiva con el tamaño de la corteza del pelo. <sup>(35)</sup>
- El fenotipo lampiño del ratón mutante se debe a la incapacidad de la papila folicular de ascender a la porción permanente del folículo piloso durante la primera fase del catágeno. <sup>(36)</sup>
- En ratón vibrissae, si la papila folicular se aísla y se combina con epidermis interfolicular se induce la formación de pelo nuevo. <sup>(37)</sup>

### **3.4 Las hormonas como reguladoras del ciclo del crecimiento del pelo.**

Los factores sistémicos que pueden modular el crecimiento del pelo son:

1. Andrógenos (hormonas gonadales)
2. Estrógenos (hormonas gonadales)
3. Hormonas tiroideas
4. Glucocorticoides
5. Hormona de crecimiento. (hormonas hipofisarias)

#### **3.4.1 Los Andrógenos.**

Las hormonas gonadales (andrógenos, estrógenos) en general ejercen un efecto trófico (que concierne a la nutrición de los tejidos) sobre las células cutáneas,

sobre todo al nivel de los folículos capilares, las glándulas sebáceas y las zonas sexuales. La respuesta a las hormonas gonadales es regulada por receptores cutáneos cuya densidad y niveles de expresión varían según la localización anatómica y el sexo. Las hormonas gonadales se fijan a receptores citosólicos, atraviesan las membranas nucleares y actúan directamente para estimular la transcripción de mRNA. Los receptores de las hormonas gonadales no son totalmente específicos y pueden producirse reacciones cruzadas lo que puede provocar efectos ambiguos según sea el sitio anatómico. <sup>(38)</sup>

Los andrógenos participan en:

- La regulación del crecimiento capilar.
- La proliferación y diferenciación de las células epiteliales de la epidermis mediante receptores para andrógenos presentes en las células epiteliales de los folículos capilares y las glándulas sebáceas y en fibroblastos especializados de la papila dérmica que regula la morfogénesis capilar.
- La función de las glándulas sebáceas. <sup>(38)</sup>

Tanto los queratinocitos como las células de los folículos pilosos poseen 5 $\alpha$ -reductasa, la enzima que convierte la testosterona circulante en el potente andrógeno dihidrotestosterona (DHT). La DHT es el principal factor responsable de los efectos androgénicos sobre los órganos efectores incluida la alopecia androgénica, el hirsutismo y el acné.

La papila folicular parece ser el blanco de los efectos androgénicos, pues estas células expresan receptores de andrógenos y de enzimas que metabolizan a los

andrógenos (5 $\alpha$ -reductasa, enzima que convierte a la testosterona en una dihidrotestosterona, más potente) expresándose de la siguiente forma:

- Los andrógenos aumentan (regulación positiva) el vello pubiano, el axilar y la barba.
- Los andrógenos disminuyen (regulación negativa) los folículos pilosos del cuero cabelludo con predisposición genética a la alopecia androgénica y se relaciona a los mayores niveles de receptores de andrógenos que existen, contrario a lo que sucede en el cuero cabelludo sin calvicie.

Las células de la papila folicular de la barba expresan cantidades mayores del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) en respuesta a la testosterona, lo que indica que ese factor puede ser una molécula reguladora del crecimiento del pelo.

Faltan modelos unificados del control hormonal del crecimiento del pelo debido a factores como la regulación positiva o negativa de los andrógenos sobre algunos tipos de pelo (alopecia androgénica) y se necesitarán más estudios antes de llegar a obtener un conocimiento mayor de los efectos diferenciales de los andrógenos sobre el pelo. <sup>(39)</sup>

### **3.4.2 Los Estrógenos**

Los receptores para estrógenos se expresan en:

- Los folículos capilares
- Las células epiteliales de la epidermis
- Las glándulas sebáceas
- Las glándulas ecrinas y apocrinas

- Los melanocitos.
- Los fibroblastos dérmicos.

Los estrógenos tienden a inhibir el crecimiento del pelo. La cantidad de receptores cutáneos para estrógenos es mayor en las mujeres que en los hombres sobre todo en la cara y en las extremidades inferiores. <sup>(38)</sup>

### **3.4.3 Hormonas tiroideas**

La homeostasis tiroidea y el ajuste de las concentraciones adecuadas de hormona tiroidea son reguladas por el eje hipotálamo-hipófisis- tiroides. Aproximadamente el 90% de la secreción tiroidea está representada por la tiroxina (T4) y el 10% por la triyodotironina (T3); la tiroxina (T4) se encuentra presente en mayor cantidad, pero la triyodotironina (T3) es 4 veces más potente que la tiroxina (T4). Con el transcurso del tiempo, la mayor parte de T4 es convertida en T3 mediante un proceso de desyodinación en los tejidos periféricos; proceso que tiene lugar principalmente en el hígado y los riñones, aunque los fibroblastos cutáneos y los queratinocitos también poseen la enzima de conversión. <sup>(40)</sup>

La piel, específicamente los fibroblastos cutáneos y los queratinocitos, son un sitio diana para la hormona tiroidea, sin embargo el mecanismo de acción se desconoce.

La hormona tiroidea:

- Estimula la síntesis de proteoglucanos por los fibroblastos cutáneos
- Regula la diferenciación de la epidermis.
- Es esencial para la producción de sebo.

- T3, induce la expresión de genes de recambio epidérmico y promueve la diferenciación de los queratinocitos
- Promueve la maduración epidérmica por los efectos de la hormona tiroidea sobre el factor de crecimiento epidérmico.
- Acelera el consumo de oxígeno y aumenta el índice metabólico sobre casi todos los tejidos del cuerpo mediante un efecto directo o mediante la sensibilización de los tejidos a la acción estimulante de las catecolaminas

La hormona tiroidea estimula la fase anagénica del ciclo de crecimiento del pelo y hace que ésta continúe. La deficiencia de hormona tiroidea produce caída del pelo, pelo tosco y mal formado y en términos generales pelo escaso. <sup>(41)</sup>

#### **3.4.4 Glucocorticoides.**

Los glucocorticoides son regulados por el eje hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales. Los glucocorticoides regulan el metabolismo tisular mediante la fijación a receptores citosólicos y el pasaje a través de membranas nucleares para interactuar con el DNA en el núcleo de la célula. En la piel inducen efectos marcados a través de:

- La regulación de la producción de citocinas celulares y la respuesta inflamatoria.
- La síntesis de colágena.
- El crecimiento y diferenciación de los queratinocitos.
- La curación de las heridas.
- La síntesis de los glucosaminoglucanos.
- El crecimiento del pelo.



Los glucocorticoides inhiben la formación del pelo mediante el bloqueo de la expresión de genes formadores de pelo en el nivel de la iniciación del anágeno y parecen alargar el periodo telogénico. <sup>(42)</sup>

### **3.4.5 Hormona de crecimiento.**

La secreción de la hormona de crecimiento (GH) por la adenohipófisis es regulada por la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) y la somatostatina la cual ejerce un efecto inhibitor sobre la secreción de hormona de crecimiento (GH). Una vez liberada en la circulación sistémica la hormona de crecimiento (GH) estimula la síntesis y la liberación de factor de crecimiento símil-insulina-1, desde el hígado y otros sitios.

Los receptores de la hormona de crecimiento (GH) se encuentran presentes en:

- La epidermis.
- Los folículos capilares.
- Las glándulas ecrinas.
- Los fibroblastos dérmicos.
- Los adipocitos.

Estos hallazgos sugieren que la hormona de crecimiento (GH) ejerce un efecto directo sobre la piel. <sup>(43)</sup>

## **Capítulo 4. Patologías Asociadas al Pelo.**

### **4.1 Variaciones en el pelo.**

Los trastornos del pelo pueden representar una disfunción primaria o secundaria y puede estar relacionada a causas exógenas o endógenas.

Comparando el pelo con otros sistemas orgánicos, éste se manifiesta como único, puesto que su proceso de envejecimiento y renacimiento es planificado y repetitivo, lo que da paso al desarrollo de trastornos clínicos relacionados con anormalidades cíclicas en donde surgen dificultades cuando el tipo o la cantidad de pelo de un área corporal se alejan de la normalidad. El resultado final de cualquier anomalía, como la pérdida o el exceso de crecimiento piloso provoca problemas psicológicos graves.

El pelo en el cuero cabelludo es social y sexualmente primordial en la apariencia. Para la mujer es una corona de gloria de la expresión de su feminidad, para el varón es un símbolo tradicional de su masculinidad. Si la falta de pelo en el cuero cabelludo es un desastre para la mujer, el excesivo de pelo facial o en algunas otras regiones del cuerpo, es estresante de acuerdo a las normas culturales que establece la sociedad a la que pertenece. <sup>(44)</sup>

En los seres humanos el pelo prenatal es fino, amedulado, normalmente no pigmentado llamado lanugo; de forma natural se pierde en el útero entre el séptimo u octavo mes de gestación.

El pelo postnatal se puede dividir en velloso el cual es suave, amedulado y sólo ocasionalmente pigmentado; y en pelo terminal el cual es más grueso, frecuentemente medulado y pigmentado. <sup>(45)</sup>

No todos los folículos producen pelo del mismo tipo, y la clase de pelo producido por cualquier folículo en particular puede cambiar con la edad o bajo la influencia hormonal. Los problemas del pelo se asocian a su ciclo de evolución; la duración y tasa de crecimiento, que determinan la longitud final en un área determinada se asocia a factores como:

- La variabilidad del tipo de pelo en las diferentes regiones del cuerpo.
- La probable variación en cada individuo.
- La variación debido a la edad del individuo.

El catágeno es de corta duración (2 a 4 semanas) en todos los casos; el telógeno varía en gran medida dependiendo del sitio del cuerpo, aunque la variabilidad entre individuos es más limitada, el tiempo de duración del anágeno disminuye con la edad y se produce un aumento en el intervalo de tiempo entre dos ciclos anágenos. <sup>(46)</sup> (Tabla 4.1)

La longitud del pelo está determinada principalmente por la duración de la fase de crecimiento (anágeno); una fase anágena corta y una telógena prolongada producirán un pelo corto de longitud estable y sin crecimiento (Ej. vello del antebrazo).

La aparición de crecimiento continuo o caída periódica está determinada por el grado en que los folículos pilosos individuales actúan en asincronía con sus vecinos. <sup>(47)</sup>

En un momento dado los folículos del pelo en relación a su localización en el cuerpo se encuentran:

Tabla 4.1 El ciclo del pelo en relación a su localización anatómica.

<u>Localización</u>	<u>Porción de pelo en fase anágeno (%)</u>	<u>Duración del anágeno</u>	<u>Porción de pelo en fase telógeno (%)</u>	<u>Duración del telógeno.</u>
<u>Cuero Cabelludo</u>	85	96-288 semanas (2-6 años)	13	3-4 meses
<u>Cejas</u>	10	4-8 semanas	90	3 meses
<u>Barbilla</u>	70	48 semanas (1 año)	30	10 semanas
<u>Bigote</u>	65	16 semanas	35	6 semanas
<u>Pelo axilar</u>	30	16 semanas (4 meses)	70	3 meses
<u>Pelo púbico</u>	30	16 semanas (4 meses)	70	3 meses
<u>Brazos</u>	20	13 semanas	80	18 semanas
<u>Muslos</u>	20	16 semanas	80	24 semanas

(Tomada y modificada de infodepilación) <sup>(48)</sup>

El ritmo de crecimiento del pelo humano se ha determinado por mediciones directas de pelos marcados in situ, medición al rasurado o arrancamiento selectivo de un área determinada. <sup>(45)</sup>

El promedio de crecimiento en 24hrs en varones es el siguiente:

Tabla 4.2 Promedio de crecimiento del pelo en varones, por regiones anatómicas.

<u>Lugar</u>	<u>Crecimiento en mm/24hrs</u>
<u>Cuero cabelludo</u>	0.37-0.44
<u>Barba</u>	0.27
<u>Tórax</u>	0.44
<u>Axilas</u>	0.36
<u>Muslos</u>	0.29
<u>Pubis</u>	0.4
<u>Cejas</u>	0.16
<u>Espalda</u>	0.13

En la mujer el pelo del cuero cabelludo se considera que normalmente crece más rápido que en el hombre, a pesar de que el crecimiento de pelo en el cuerpo se considera más lento.

En el cuero cabelludo, el pelo de la mujer es más grueso y la línea de implantación se manifiesta más anterior que en el varón.

El número de folículos pilosos y pelos en la cara y cuerpo de la mujer es el mismo que en el varón; la barba que suele crecer solamente en éste último, puede llegar a los 30cm de longitud; el vello púbico es curvo y retorcido alrededor de su eje, creciendo de forma diferente en el hombre que en la mujer pues mientras que en la mujer tiene forma de triángulo invertido, en el varón tiene forma de rombo. <sup>(48)</sup>

De forma indistinta en relación el sexo el ritmo de crecimiento del pelo del cuerpo parece ser mayor en las dos décadas entre los 50 y 69 años de edad. <sup>(45)</sup>

El pelo humano es objeto de influencias estacionales, aunque los folículos del cuero cabelludo de un humano adulto aparentan mudar al azar y el número de pelos perdidos fluctúa estacionalmente. Los cambios estacionales afectan significativamente el crecimiento y caída del pelo. Siendo mayor el crecimiento en invierno y mayor la caída en verano. <sup>(45)</sup> (Tabla 4.3)

Por otra parte, el crecimiento del pelo andrógeno-dependiente también muestra cambios estacionales significativos.



En los meses del verano, se observaron cambios mayores en relación al peso de la barba y en el ritmo de crecimiento del pelo del muslo, cambios que fueron muchos menores en el invierno. (Tabla 4.4)

Tabla 4.3 Variación estacional en el pelo no andrógeno-dependiente.

<u>Cuero Cabelludo</u> <u>No andrógeno-</u> <u>dependiente</u>	Primavera	Verano Inicio	<u>Verano Final</u>	Otoño	<u>Invierno</u>
<u>Pelo en</u> <u>crecimiento</u>			80% 		>90% 
<u>Pelo en Caída</u>			20% 		10% 

Las mediciones de testosterona durante los niveles invernales arrojaron los niveles más bajos y los valores superiores fueron en julio y noviembre (verano-otoño). Estos resultados sugieren que la variación estacional en el crecimiento de la barba y el pelo del muslo reflejan probablemente el cambio en el ciclo circanual (ciclo/año) en la circulación de andrógenos. <sup>(46)</sup>

Tabla 4.4 Variación estacional en el pelo andrógeno-dependiente.

<u>Barba/Muslo</u> <u>Pelo andrógeno-dependiente</u>	Primavera	<u>Verano</u>	<u>Otoño</u>	<u>Invierno</u>
<u>Cambios en el peso de la</u> <u>barba y en el ritmo de</u> <u>crecimiento en el muslo</u>				
<u>Niveles de testosterona</u>				

En conjunto la variación del ciclo circanual en el crecimiento del pelo, sugiere que los seres humanos son más fuertemente estacionales que lo supuesto y estas variaciones deben ser tomadas en cuenta al hacer cualquier medición del crecimiento del pelo andrógeno-sensible o la proporción de pelo del cuero cabelludo en crecimiento, siendo ambos parámetros usados para la evaluación del

tratamiento clínico del pelo humano en condiciones como el hirsutismo y la alopecia.

Deben también considerarse las variaciones raciales, pues la raza negra y oriental tiene menos vello que la raza blanca; en los caucásicos el crecimiento de la barba es mucho mayor que en los asiáticos. La orientación del crecimiento del pelo también presenta variaciones. El pelo de los mongoloides es recto debido a que los folículos están orientados verticalmente a la superficie cutánea; los de la raza negra son espirales porque los folículos están curvados y casi acostados; los caucásicos pueden presentar cualquier forma, aunque lo más frecuente es que se presenten rectos.

Los varones y las mujeres caucásicas tienden a que exista crecimiento de pelo corporal, lo que evidencia una de las mayores diferencias raciales, pues si las mujeres caucásicas pueden ser hirsutas, las de otras razas no suelen serlo. <sup>(48)</sup>

#### **4.2 Trastornos del pelo.**

Los seres humanos padecen diversos problemas clínicos específicos en los que la evidencia en otros mamíferos proporciona un poco de ayuda. Los modelos de alopecia masculina en la que el pelo largo terminal es progresivamente reemplazado por fino vello, no se relacionan a la muda del pelaje animal, ya que diferentes mecanismos hormonales están involucrados en ambos procesos.

Ciertas alopecias transitorias (ej. efluvio telógeno posparto) parecen ser debidas a alteraciones temporales en el ciclo del pelo en donde existe un ciclo en perfecta sincronía para que todos los pelos puedan sufrir la fase telógena al mismo tiempo volviéndose evidente el desprendimiento o caída. Este tipo de

desprendimiento suele ser limitado para posteriormente reanudarse el crecimiento normal. <sup>(49)</sup>

Los andrógenos como moléculas esteroides son sintetizados a partir del colesterol; dichos andrógenos en una mujer normal (homeostasis) se originan de:

- El ovario,
- De las glándulas suprarrenales,
- De los tejidos capaces de realizar una conversión periférica. (Tejido adiposo, hepático y mamas).

Las tres hormonas de actividad virilizante son de mayor a menor actividad:

- Dihidroepiandrosterona, (DHEA) (mayormente sintetizada en las suprarrenales)
- Androstenodiona (mayormente sintetizada en el ovario)
- Testosterona (de origen mixto)

Estas tres hormonas penetran en el folículo piloso para transformarse en una hormona activa, llamada Dihidrotestosterona (DHT), por la acción de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa (implicada también en la alopecia androgénica).

La dihidrotestosterona se unirá a un receptor de membrana, pasa al núcleo para estimular la producción de mRNA, que a su vez ordenará la síntesis de proteínas.

Se desarrollará el folículo piloso y la conversión del vello en pelo terminal.

El pelo puede clasificarse de acuerdo a su influencia hormonal y a las características propias al sexo del individuo. <sup>(48)</sup> (Tabla 4.5).



Tabla 4.5 Clasificación del pelo en relación a su influencia hormonal y sexo.

	<u>Pelo Andrógeno-Dependiente</u>	<u>Pelo Andrógeno-Independiente</u>
<u>Características iguales en ambos sexos</u>	Pelo del cuero cabelludo	Cejas Pestañas
<u>Características similares en ambos sexos</u>	Axilas Región Pubiana Antebrazos Piernas	
<u>Características diferentes en cada sexo como carácter sexual secundario.</u>	Bigote Mentón, barba y cuello. Tórax Abdomen superior Porción superior del triangulo del pubis. Brazos Muslos Hombros y espalda Región lumbosacra y glúteos	

(50)

Cuando en la mujer aparece vello en zonas típicamente masculinas se debe establecer el planteamiento de una causa orgánica o no, tomándose en cuenta las manifestaciones de hiperactividad androgénica. <sup>(48)</sup>

La producción hormonal de los ovarios está sujeta a grandes fluctuaciones durante la vida de la mujer, ya sea como consecuencia de las diferentes etapas biológicas por la que transita, o como resultado de la influencia de diversos estímulos, destacando la participación de algunas hormonas y en menor grado de los efectos ambientales a través del ciclo ovárico. En condiciones normales estas fluctuaciones hormonales permiten mantener:

- El funcionamiento ovárico constante que se manifiesta en la capacidad de producción de óvulos (gametogénesis)

- La capacidad de producción o síntesis de hormonas como la progesterona en la esteroidogénesis y el estradiol.

Cuando el equilibrio hormonal se rompe, en consecuencia la esteroidogénesis y gametogénesis se ven afectadas (anovulación). Una de las representaciones de la anovulación recurrente es la que se origina de las alteraciones independientes de la producción de gonadotropinas hipofisiarias, y las causas más comunes son:

- Defectos del sistema Hipotálamo-hipófisis, que implica a los ovarios como órgano blanco.
- Alteración de la secreción y el metabolismo de las hormonas esteroides y proteínicas.
- Alteraciones en otras glándulas; tiroides y suprarrenales (en menor medida).
- Resistencia a la insulina.

Las elevadas concentraciones de andrógenos a su vez condicionan la anovulación.<sup>(51)</sup>

El hiperandrogenismo, es un motivo común de anovulación ya que ocasiona la inhibición del desarrollo folicular. Habitualmente se manifiesta como:

- Hirsutismo
- Acné
- Virilización

El hirsutismo es el dato más comúnmente relacionado con el hiperandrogenismo y algunas características de la unidad pilosebácea. Si en la unidad pilosebácea, existe predominio del componente sebáceo, se descubrirá que el pelo es de tipo velloso (blando, fino, no pigmentado); si por el contrario, la

unidad pilosebácea tiene un componente piloso predominante, manifiesta pelo terminal (color negro, áspero, y de mayor longitud).<sup>(51)</sup>

#### **4.2.1 El Hirsutismo.**

El hirsutismo se refiere al crecimiento del pelo en las zonas del cuerpo femenino, en donde el crecimiento capilar depende del control androgénico y en el que normalmente sólo los varones pospúberes tienen crecimiento de pelo terminal.<sup>(52)</sup>

Estas zonas incluyen:

- Labio superior
- Mentón
- Cara anterior del tórax
- Pared anterior del abdomen (supraumbilical)
- Línea media infraumbilical
- Brazos
- Muslos
- Espalda
- Glúteos

El sistema de clasificación Ferriman Gallwey fue diseñado originalmente con fines antropológicos. A partir de 1996 se ha utilizado como herramienta para evaluar a las pacientes con síndrome de ovario poliquístico; su valor en la evaluación es debido a que permite reflejar la variación del crecimiento del pelo de patrón masculino, patrón que está influenciado por el exceso de circulación de andrógenos.<sup>(53)</sup> (Fig. 4.1)

Como el hirsutismo es una manifestación del exceso de andrógenos evidenciada en la piel, se debe considerar que la testosterona ejerce sus efectos biológicos en ella mediante su conversión a dihidrotestosterona (DHT) en presencia de 5 $\alpha$ -reductasa. La medición de ésta última en la piel, representa un excelente marcador del hiperandrogenismo periférico ya que a pesar de que los andrógenos fungen como los principales reguladores de la 5 $\alpha$ -reductasa en la piel, la

intensidad del hirsutismo no se correlaciona con los niveles circulantes de andrógenos. (54)

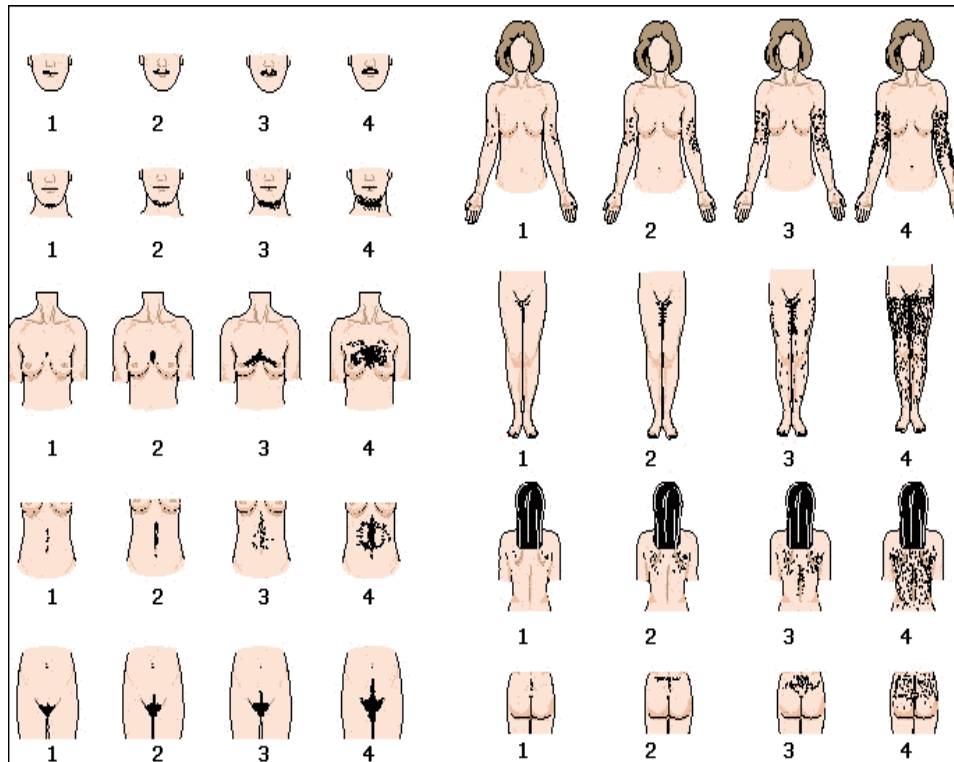


Figura 4.1 Clasificación de Hirsutismo de acuerdo con la escala de Ferriman Gallwey: 0-7 puntos = normal; 8-18 = hirsutismo leve; 19-27 puntos = hirsutismo moderado; 28-36 puntos = hirsutismo intenso. (Tomada y modificada de Kozloviénė D, Kazanavičius G, Kruminis V. The evaluation of clinical signs and hormonal changes in women who complained of excessive body hair growth. Medicina (Kaunas) 2005; 41(6): 487-495).

Aproximadamente el 85% de la testosterona circulante se encuentra unida a la Globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG); esta fracción unida se considera biológicamente inactiva; el 15% restante que comprende la fracción de testosterona libre constituyen las moléculas biológicamente activas y se encuentran elevadas en un 60 al 70% de las mujeres con hirsutismo. (Tab. 4.6)

El incremento en la producción de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) es regulado por las hormonas tiroideas y los estrógenos; la disminución de la síntesis de globulina transportadora de hormonas sexuales

(SHBG) se debe principalmente a los andrógenos y en menor grado a la presencia de insulina. Por ello, la respuesta biológica a la testosterona se encuentra modificada por la unión a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), el proceso de crecimiento del pelo y el nivel de actividad de la 5 $\alpha$ -reductasa en la piel. <sup>(55)</sup>

Tabla 4.6 Testosterona total circulante en mujer normal y mujer hirsuta.

	<u>Hombre</u>	<u>Mujer Normal</u>	<u>Mujer Hirsuta</u>
<u>Testosterona total circulante</u>	3% libre	1% libre	2% libre

(Tomado y modificado de Speroff pág. 208.)

En las mujeres hirsutas, sólo el 25% de la testosterona circulante procede de la conversión periférica y la mayor parte se debe a la secreción tisular directa; datos indiscutibles indican que el ovario es la fuente principal del aumento de la testosterona en las mujeres hirsutas. Las causas más comunes del hirsutismo en las mujeres son la anovulación y la producción excesiva de andrógenos por los ovarios. Las causas suprarrenales son más raras.

Los efectos de la testosterona sobre la unidad pilosa son:

- La testosterona inicia el crecimiento, aumenta el diámetro y la pigmentación de la columna de queratina y quizá también la velocidad de la mitosis de la célula matriz en todas las regiones (excepto cuero cabelludo).<sup>(47)</sup>

El hirsutismo, que deteriora la estética es el resultado final de cierto número de factores:

1. El número de folículos pilosos presentes (concentración de folículos pilosos/unidad de superficie cutánea).

2. El grado en el que el andrógeno convierte el lanugo en reposo en pelo adulto.
3. La proporción de crecimiento con respecto a las fases de reposo en los folículos pilosos afectados.
4. El asincronismo de los ciclos de crecimiento en los agregados de folículos pilosos.
5. El grosor y el grado de pigmentación individual del pelo. <sup>(47)</sup>

#### 4.2.1.1 Causas del hirsutismo.

Tabla 4.7 Causas del hirsutismo. (Tomada de Freedberg Irwin, Eisen Arthur, Wolff Klaus. Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General. Vol.2. Cap. 71. Trastornos de los anexos epidérmicos y enfermedades relacionadas. Pelo. pág. 736. Editorial Médica Panamericana. 6ª Edición. Argentina. 2005.)

<u>Tumores secretores de andrógenos</u>	<u>Exceso de andrógeno funcional</u>	<u>Hirsutismo Idiopático</u>	<u>Hirsutismo Yatrogénico.</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suprarrenal</li> <li>• Ovárico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiencia de enzimas suprarrenales (hiperplasia suprarrenal congénita).</li> <li>• Síndrome de Cushing.</li> <li>• Síndrome de ovario poliquístico.</li> </ul>	Constitucional o familiar de la raza mediterránea.	Inducido por fármacos

##### 1. Hirsutismo Yatrogénico o inducido por fármacos.

Debido a fármacos que se encuentran relacionados a la testosterona e incluyen esteroides anabólicos; 19-noresteroides o progestinas sintéticas y compuestos similares (danazol).

##### 2. Hirsutismo Idiopático.

Llamado también constitucional o familiar, se aprecia con mayor frecuencia en mujeres provenientes del Mediterráneo; en este caso particular, el hirsutismo se asocia a ciclos menstruales regulares, y niveles de testosterona normales. Se debe a una sensibilidad aumentada de la piel a los andrógenos; o al incremento

de la actividad a nivel cutáneo de 5 $\alpha$ -reductasa y por la propensión genética a tener mayor número de folículos pilosos/unidad de área de piel.

### 3. Hirsutismo Ovárico no tumoral

El síndrome de ovario poliquístico, tal vez sea la causa más común asociada al hirsutismo; las concentraciones séricas de testosterona se encuentran leve o moderadamente elevadas. El cuadro clásico es, amenorrea-hirsutismo-obesidad-anovulación-hiperinsulinismo. La causa es una secreción persistentemente alta de hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH) baja que aumentan la síntesis de andrógenos dificultando la maduración de los folículos.

### 4. Hirsutismo Ovárico Tumoral.

Son tumores ováricos productores de andrógenos. Incluye tumores de las células de Sertoli-Leydig, tumores de células hiliares, tumores de células lipoideas, tumores de la teca-granulosa y tumores del estroma ovárico.

### 5. Hirsutismo Suprarrenal.

- Hiperplasia suprarrenal congénita. Elevada producción de andrógenos por parte de la corteza suprarrenal.
- Tumores suprarrenales productores de andrógenos. Pueden ser clasificados como adenomas y carcinomas (no productores de testosterona) o adenomas productores de testosterona.
- Síndrome de Cushing. Aparece hirsutismo dependiente de andrógenos debido a la producción de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) por un tumor situado en la hipófisis o fuera de ella.

## 6. Hirsutismo Constitucional.

Se denominan síndromes SAHA (seborrea, alopecia, hirsutismo, acné).

- SAHA Ovárico.
- SAHA Suprarrenal
- SAHA Hiperprolactémico.

## 7. Hirsutismo Hipofisario.

Debido a hiperprolactemia. Amenorrea-galactorrea, leve virilización (acné, alopecia, hirsutismo). <sup>(51)</sup>

### 4.2.2. Hipertrichosis.

La hipertrichosis se refiere de manera específica a la densidad del pelo o a su longitud más allá de los límites normales aceptados de acuerdo con la edad, la raza o el sexo. El exceso de pelo puede ser generalizado o localizado y puede consistir en lanugo, vello o pelo terminal.

Tabla 4.8 Causas de hipertrichosis generalizada.

<u>Hereditaria</u>	<u>Adquirida.</u>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipertrichosis lanuginosa congénita.</li><li>• Con fibromatosis gingival hereditaria.</li><li>• Diversos síndromes.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipertrichosis lanuginosa adquirida (cáncer)</li><li>• Fármacos (Minoxidil, diazóxido, ciclosporina, corticoides tópicos, etc.)</li><li>• Porfíria.</li><li>• Hipotiroidismo.</li><li>• Síndromes de mala absorción.</li><li>• Problemas relacionados con SNC o traumatismos (Esclerosis múltiple, esquizofrenia, anorexia nerviosa, etc.)</li></ul>
Son raras (1/1000 millones)	Por lo general afecciones heredadas, del desarrollo o secundarias a irritación o traumatismos.

(Tomada y modificada de Freedberg Irwin, Eisen Arthur, Wolff Klaus. Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General. Vol.2. Cap. 71. Trastornos de los anexos epidérmicos y enfermedades relacionadas. Pelo. pág. 737. Editorial Médica Panamericana. 6ª Edición. Argentina. 2005.)



### **4.2.3 Foliculitis.**

Es la inflamación de uno o más folículos pilosos y se puede presentar en cualquier parte de la piel. La foliculitis se presenta cuando el folículo piloso se daña por fricción con la ropa, bloqueo del folículo o por afeitarse. En la mayoría de los casos de foliculitis, los folículos dañados resultan luego infectados por bacterias (estafilococos). La foliculitis de la barba es una infección de los folículos pilosos, causada por estafilococos en el área barbada de la cara, especialmente en el labio superior; y que empeora cuando la persona se afeita. La pseudofoliculitis de la barba es un trastorno que se presenta principalmente en hombres de raza negra, dado que si los cabellos rizados de la barba se rasuran y quedan muy cortos, éstos pueden curvarse hacia la piel y causar inflamación. Otras localizaciones anatómicas, más típicas en mujeres por el hábito de años de depilarse, son las piernas e ingles. <sup>(56)</sup>

### **4.2.4 Tratamientos.**

El tratamiento del hirsutismo y la hipertrichosis se dirige hacia la interrupción de este estado sostenido eliminando o controlando las causas que lo generan. El diagnóstico y tratamiento farmacológico debe quedar en manos del especialista como el dermatólogo, el ginecólogo o el endrocrinólogo.

La respuesta al tratamiento es lenta, pues en algunos casos como en la del hirsutismo, el manejo con anticonceptivos orales puede demorar de entre seis meses a un año antes de observarse una disminución tangible en el crecimiento del pelo; por lo que se recomienda un tratamiento combinado con técnicas

cosméticas de eliminación del pelo, así entonces, la supresión ovárica previene el nuevo crecimiento y el método cosmético elimina el pelo existente. <sup>(47)</sup>

Para la foliculitis el tratamiento es dejar de afeitarse (no aceptado por el paciente), no afeitarse a contrapelo, aplicación de antisépticos e incluso antibióticos; es ideal la depilación definitiva. <sup>(56)</sup>

## Capítulo 5. Métodos cosméticos de eliminación del pelo.

### 5.1 Historia de la eliminación del pelo.

En la historia de la eliminación del pelo se desconocen las motivaciones que llevaron al ser humano a considerar la depilación-epilación del cuerpo aún cuando la costumbre se remonta al inicio de la humanidad y los motivos podrían ser diversos:

- Mágico-Religiosos. Ofrenda y respeto a sus dioses en donde la higiene y la depilación eran un ritual de purificación.
- Higiénicos. Forma de combatir parásitos corporales (liendres, piojos, etc.)
- Estéticos. Manifestaciones en las primeras civilizaciones de la humanidad demuestran tendencias de expresión artística, admiración por la belleza física y espiritual; y aún siendo el concepto de belleza diferente en las distintas culturas, una piel tersa, suave y sin vello ha sido el común denominador para muchas de ellas.
- Erótico-Sexuales. La depilación era considerada en muchas culturas un afrodisíaco.

Tabla 5.1: La depilación en diversas culturas a través del tiempo. <sup>(57)</sup>

<u>África-Asia</u> (20.000 a.C.-Prehistoria)	Existen vestigios de pinturas rupestres representando hombres barbudos y hombres lampiños; y en sepulturas se encontraron piedras de pedernal afiladas y navajas de cobre y hierro por lo que se deduce uso del afeitado.
<u>Egipto</u> (3000 a.C.)	Manifiestan elevado concepto de la Estética, la higiene y se depilaban todo el cuerpo. Uso de cremas depilatorias a base de sangre de animales, tortugas, gusanos y grasa de hipopótamo (papiro de Eber 1500 a.C.) Uso de ceras hechas de azúcar, agua, limón, aceite y miel o sicomoro (árbol sagrado). Sacerdotes y sacerdotisas no podían entrar a los templos sin cumplir este ritual.

Continuación de Tabla 5.1

<u>Grecia</u>	<p>Un cuerpo depilado era ideal, bello, joven e inocente.</p> <p>Manifestación en el arte (escultura) de cuerpos femeninos depilados y sin vello púbico.</p> <p>Uso de velas para quemar los vellos; abrasivos (piedra pómez), ceras (hechas de sangre a animales, resinas y minerales).</p> <p>Uso del "dropax" (hetairas), crema depilatoria a base de vinagre y tierra de Chipre.</p>
<u>Roma</u>	<p>En las mujeres, depilación del vello púbico; uso de "volsella" (pinzas), "dropax" y "philotrum", cera a base de resinas y breá.</p> <p>Se designan lugares específicos para la depilación en baños públicos.</p>
<u>Mundo musulmán</u>	<p>Deber de depilarse por higiene para mantener el cuerpo limpio según el Sunnah.</p> <p>Sexo femenino se depilaban pubis y axilas.</p> <p>Uso de la técnica del hilo ("khite" ó "fatlah"), práctica extendida a la India, África y otras regiones de influencia islámica.</p>
<u>India</u>	<p>Uso de navajas de cobre y la técnica del hilo.</p> <p>El significado de la depilación del vello púbico tenía una connotación erótico-sexual. Era un acto afrodisíaco.</p>
<u>China</u>	<p>La depilación era signo de higiene y pureza; las religiosas para ordenarse debían cumplir el ritual de la tonsura (afeite de toda la cabeza); frescos de las cuevas de Mongao, DunHuang China.</p>
<u>Turquía</u>	<p>Era considerado pecaminoso en la mujer permitir el crecimiento del vello púbico. Los "hamams" eran cuartos especiales en los baños públicos donde las damas se depilaban y persisten en la actualidad.</p>
<u>Pueblo Judío</u>	<p>La mujer judía se depilaba con la técnica del hilo.</p>
<u>Cristianismo</u>	<p>En una sociedad controlada por el puritanismo eclesiástico la depilación del pubis era considerada un ritual pagano.</p> <p>Los monjes rapaban su cabeza</p>
<u>Edad Media</u> <u>(siglo V hasta la mitad del</u> <u>siglo XV)</u>	<p>Pinturas muestran como moda la depilación de las cejas, el nacimiento del cabello, las sienes y las patillas para ensanchar la frente.</p> <p>Uso de pastas que contenían cal viva y arsénico.</p> <p>Se cree que en esta época no se depilaban el cuerpo, aún cuando en muchos castillos europeos (1200-1600 d.C.) tenían un cuarto para la depilación de las señoras.</p>
<u>Renacimiento</u> <u>(s XV-XVII)</u>	<p>Se continuó con la moda del uso de vendas impregnadas en vinagre y aceites; se retoma es uso de pinzas y navajas para la depilación. A pesar de las prohibiciones religiosas y reales, el deseo de una piel suave y sin vello persistió a través de los siglos</p>

Continuación de Tabla 5.1

<u>Continente Americano</u>	Práctica de muchos pueblos, el afeitado en distintas partes del cuerpo. Los aborígenes argentinos que se depilaban eran: los Puelches, Guenaken, Tehuelches, Araucanos y Avipones; éstos últimos llamados "frentones" por los españoles, debido a su depilación del vello del rostro hasta la mitad de la cabeza incluyendo cejas y pestañas. Uso de pinzas de concha de molusco, tijeras de quijadas de palometas y navajas con valvas de molusco.
<u>Francia (1762)</u>	Jean Jacques Perret crea la primera maquinilla de afeitar con un borde de metal sobre la cuchilla (más segura al corte).
<u>1920</u>	Inicia el uso de cera preparada (cera de abejas, resina y parafina).
<u>1931</u>	Primera máquina de afeitar eléctrica (Jacob Schick); la moda impulsa la depilación femenina en la mayor parte del mundo. Aparición de las primeras cremas depilatorias (destrucción química de la fibra del pelo)
<u>1940</u>	Remington inventa la primera máquina de afeitar con dos cabezales. Popularización de la depilación eléctrica (termólisis, electrólisis), iniciada 100 años antes por el oftalmólogo Charles Michael.
<u>1958</u>	Gordon Gould, desarrolla la idea de "amplificar un haz de luz" que llama LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation).
<u>1960</u>	Harold Maiman desarrolla y patenta el láser rubí, primero en usarse en dermatología.
<u>1994</u>	Anderson y Grossman inician la fototermólisis selectiva con un láser de rubí de alta potencia.
<u>Última década.</u>	Desarrollo vertiginoso de tecnología láser y la luz pulsada intensa.

## 5.2 Depilación y Epilación.

La literatura anglosajona distingue entre depilación y epilación.

- La depilación consiste en la eliminación parcial del tallo piloso (parte aérea del pelo superfluo) que se daña sin conseguirse su extracción completa ya sea por métodos o técnicas físicas o químicas. <sup>(58)</sup>
- La epilación consiste en la eliminación de todo el tallo piloso, en donde si el daño al folículo piloso es parcial se manifestará con retardamiento en la velocidad de crecimiento del pelo; pero si el método utilizado consigue

destruir las células germinativas de la protuberancia epitelial (bulge) y de la vaina epitelial entonces la eliminación del pelo será permanente. <sup>(59)</sup>

A partir de estos dos conceptos se distinguen dos métodos de eliminación del pelo:

1. Métodos depilatorios
2. Métodos epilatorios

### **5.2.1 Métodos Depilatorios.**

Los métodos depilatorios ofrecen resultados temporales, algunos ofrecen depilación de corta duración (horas o días) como el rasurado manual o eléctrico, el corte con tijeras, las cremas depilatorias, la depilación por abrasión (fricción) con una superficie áspera.

Existen diferentes procedimientos depilatorios como:

#### **5.2.1.1 Depilación por Rasurado.**

Es el método depilatorio más empleado y en estudios se ha demostrado que es el más empleado por mujeres con hirsutismo facial. <sup>(60)</sup>

Se basa en el uso de una o más cuchillas metálicas fijas y afiladas que están dispuestas en un mango de implementación manual (rasuradora manual) o mecanizado (rasuradora eléctrica), y que corta el pelo que sobresale en la superficie cutánea. Es un método de fácil ejecución, barato, rápido e indoloro y como desventajas ofrece resultados de corta duración, se considera "no femenino", puede ocasionar hiperpigmentación postinflamatoria, pseudofoliculitis, dermatitis por contacto irritativa y alérgica, y pequeñas erosiones y/o

excoriaciones. En la actualidad se ha demostrado que el rasurado no modifica el diámetro del tallo piloso ni la tasa de crecimiento de pelo terminal. <sup>(61)</sup>

#### **5.2.1.2 Depilación por Corte.**

Método depilatorio que emplea tijeras para cortar el tallo piloso al nivel de la superficie cutánea, es un método sencillo y barato pero que requiere de un modo de ejecución de gran precisión para obtener resultados adecuados.

#### **5.2.1.3 Depilación por Abrasión.**

Se realiza mediante la fricción en el empleo de una superficie áspera (piedra pómez o papel de lija) que en contacto con la piel y efectuando movimientos rotatorios ocasiona la abrasión superficial de la superficie cutánea y la ruptura de los tallos pilosos finos. Se usa principalmente en las piernas y puede ocasionar desde enrojecimiento transitorio a dermatitis irritativa. <sup>(62)</sup>

#### **5.2.1.4 Depilación con Pasta de Azúcar.**

Método antiguo de depilación en donde se aplica pasta de azúcar sobre la superficie cutánea en donde posteriormente se sobrepone un tira de papel o tela que se presiona para que se adhiera a la pasta, y que se retirará rápidamente depilando el pelo. <sup>(63)</sup>

#### **5.2.1.5 Depilación Química.**

Preparados que se diseñan para la destrucción química del pelo superfluo y que contienen como componente activo un agente reductor alcalino. Provocan el hinchamiento de las fibras del pelo y producen la ruptura de los puentes disulfuro (especialmente los que contienen cisteína) entre las cadenas polipeptídicas adyacentes para dar paso a la completa degradación del pelo.

Son compuestos que contienen mercaptanos sustituidos; tioglicolatos en concentraciones que van del 2 al 10%, y que se utilizan en presencia de sustancias de reacción alcalina (NaOH, CaOH en concentraciones del 2 al 6%); como el tioglicolato de calcio asociado al hidróxido de calcio. El compuesto alcalino aumenta el pH (de 10.0 hasta 12.5) y la eficacia de los tioglicolatos. Son no tóxicos y estables a las concentraciones que se utilizan.

Las desventajas que suelen presentarse son dermatitis por contacto irritativa (se sugiere prueba de parche antes de su empleo) o dermatitis por contacto alérgica (menos frecuentes) a las fragancias o los tioglicolatos.

También se utilizan productos que contienen sulfuro de estroncio, cálcico o bórico que reportan ser más rápidos y eficaces pero también más irritantes que los tioglicolatos. <sup>(64)</sup>

## **5.2.2 Métodos Epilatorios.**

Estos métodos consiguen resultados más prolongados en días o incluso semanas; los más comunes y que abarcan los principios generales son:

### **5.2.2.1 Epilación con Pinzas.**

Se emplean para arrancar el pelo desde la raíz, uno a uno o en pequeños grupos, es el método más empleado para las cejas y la cara. El arrancamiento con pinzas ocasiona daño mecánico al folículo piloso y desencadena la apoptosis que eliminará finalmente las células dañadas e inducirá una fase anagénica sincronizada; se sugiere que la proliferación celular y la apoptosis son eventos estructurantes simultáneos tras la depilación con pinzas. Se desconoce el



mecanismo responsable de la aparición de esta fase anágena sincronizada, que contrasta con la fase anágena espontánea. <sup>(65)</sup>

Es un método barato, rápido y fácil de ejecutar; en sus desventajas se asocian el dolor, pseudofoliculitis, cicatrices puntiformes deprimidas y alopecia definitiva debido a la fibrosis folicular asociada a su uso crónico, especialmente en las cejas. <sup>(66)</sup>

#### **5.2.2.2 Epilación con Cera**

Método que emplea tiras de papel o tela provistos de una película de cera fría o caliente que se ha aplicado antes sobre el área a epilar y que se retira en sentido contrario a la dirección del pelo. Se ha reportado mayor eficacia en la epilación láser estando precedida por epilación con cera por lo menos 15 días antes y esto se le atribuye al reclutamiento de folículos en anágeno y a la mayor sensibilidad de estos a la luz láser. Puede ocasionar pseudofoliculitis, foliculitis infecciosa y dermatitis por contacto alérgica. <sup>(67)</sup>

#### **5.2.2.3 Epiladores Rotatorios**

Son grupos de pinzas dispuestos en hileras que mediante un sistema electrónico mecanizado permite arrancar el pelo terminal desde su raíz. Los últimos modelos tienen varias velocidades y están pensados para ser lo menos dolorosos posible. La desventaja es que no han demostrado ser más eficaces que otros métodos convencionales y no son recomendados para zonas sensibles.

#### **5.2.2.4 Epilación por Electrólisis y Termólisis.**

La electrólisis consiste en la destrucción de la papila dérmica mediante el uso de una corriente eléctrica galvánica directa. Actúa por efecto electrolítico, generando

una acción química por la reacción del sodio contenido en los tejidos, dando origen a un efecto cáustico inmediato, recalentando los tejidos circundantes a la aguja y coagulando el bulbo.

La termólisis emplea una corriente eléctrica alterna que produce calor para destruir el folículo piloso. El empleo de una técnica que combina la corriente eléctrica y galvánica arroja resultados supuestamente más eficaces que las dos técnicas por separado. Se introduce una aguja muy fina que deja pasar la corriente hasta el objetivo; el éxito de la técnica depende del operador y su experiencia y requiere también de depilación del área por lo menos 5 días antes para facilitar la identificación del pelo en anágeno. A la técnica se asocian el dolor, cicatrices, hipo e hiperpigmentación, así como en ocasiones, infección local. <sup>(68)</sup>

#### **5.2.2.5 Epilación por Sistemas de Luz.**

El término LASER es un acrónimo de *Ligth Amplification by the Stimulated Emission of Radiation* (amplificación lumínica mediante emisión asistida de radiación); y es un concepto propuesto inicialmente por Albert Einstein (1917); aunque corresponde a Maiman la creación del primer láser (1960) un sistema de rubí de 694nm; pero es Goldman, quien encuentra las primeras aplicaciones en dermatología (1963-1968). Anderson y Parrish logran adelantos con la técnica entre 1980 y 1983.

Los primeros láser emitían una onda continua (láser de dióxido de carbono) no adecuada para depilar, posteriormente se desarrollaron sistemas capaces de emitir altas dosis de energía en un lapso de tiempo muy corto; los sistemas QS

(*q-switched*) permitieron tratar lesiones pigmentadas y fue entonces cuando se observó el efecto epilatorio de manera fortuita (Goldberg 1995). En 1997 la FDA autorizó la venta de lámparas de destello y desde entonces han surgido un sinnúmero de sistemas láser y de luz pulsada intensa para la epilación. La polémica actual gira en torno a la permanencia de los resultados, los parámetros idóneos del tratamiento (área anatómica y fototipo), el uso de sistemas de enfriamiento en los equipos y los efectos colaterales asociados. Un láser es un aparato compuesto por un medio sólido, líquido o gaseoso dentro de una cavidad limitada por dos espejos. Dentro del láser un fotón estimula la emisión de otro fotón idéntico a partir de moléculas que están en un estado de excitabilidad metaestable. En cada extremo del láser en donde se hallan alineados los dos espejos en un paralelismo exacto, los fotones rebotan y vuelven a través del medio excitado. En cada pasaje la luz es amplificada por la estimulación de más fotones. El espejo frontal es parcialmente reflectante por lo que se transmite solo una fracción de la luz. El resultado es un haz de luz monocromática, muy colimada, congruente y controlable. La energía necesaria para todo el proceso se obtiene a través de una fuente de energía eléctrica, química u óptica que se utiliza para excitar los átomos o las moléculas del medio del láser. <sup>(69)</sup>

Tabla 5.2: Características del láser.

<u>Coherencia</u>	Las ondas lumínicas se emiten al unísono (fase única en espacio y tiempo).
<u>Monocromaticidad</u>	Se emiten en una sola longitud de onda (la determina el medio utilizado).
<u>Colimación</u>	El viaje de las ondas es en paralelo, sin divergencias.
<u>Selectividad (control)</u>	Capacidad de poderse seleccionar una única longitud de onda en la emisión (permite la absorción energética selectiva por parte del cromóforo diana).

Los láser emiten luz continua o pulsada y la naturaleza de la interacción entre el láser y los tejidos es diferente para el láser de onda continua cuando se le compara con el láser pulsado de alta energía, siendo este último el que puede inducir la fototermólisis selectiva; que es el proceso en el que la lesión térmica se limita a sitios microscópicos de la piel como son los vasos sanguíneos o las células pigmentadas. Los fenómenos ópticos en la piel son complejos y dinámicos, cambian con cada latido cardíaco, con la exposición al sol y con las influencias genéticas sobre la pigmentación; con el envejecimiento y con la región anatómica del cuerpo.

Las funciones que determinan la penetración de la luz en la piel son:

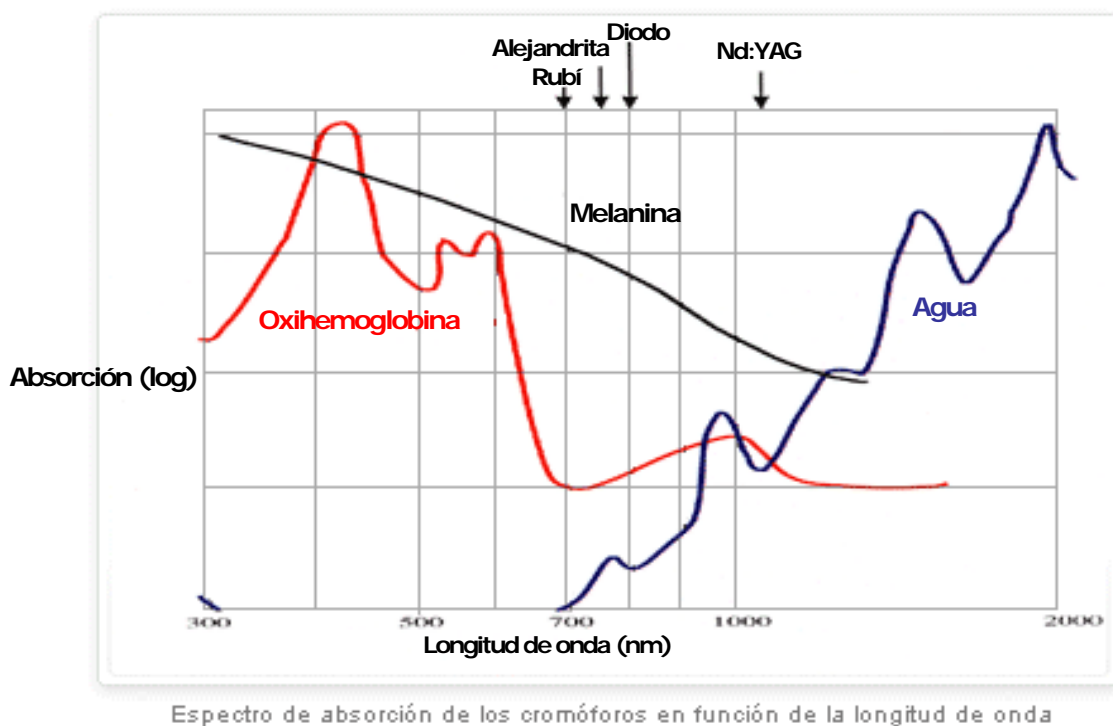
<u>La absorción</u>	El fotón gasta toda su energía en la molécula de absorción denominada cromóforo.
<u>La dispersión</u>	La dirección del recorrido del fotón cambia. Toda la luz que retorna de la piel es luz dispersa que en su mayor parte ha penetrado a través de la epidermis, se ha dispersado en la dermis y ha retornado nuevamente a la epidermis.

La dispersión y la absorción juntas limitan la penetración de la luz en la piel. La epidermis y el estrato córneo son láminas delgadas en las que respecto de la mayor parte de las longitudes de onda, la absorción por la melanina y otros cromóforos domina sobre la dispersión; por el contrario la óptica de la dermis está regida por sus propiedades de dispersión, por las fibras de colágena. <sup>(69)</sup>

Los cromóforos son moléculas o sustancias químicas de la piel (pigmentos cutáneos) con propiedades ópticas particulares (permiten la deposición precisa de la energía) que hacen posible eliminar la estructura que las contiene (folículo piloso) sin dañar el medio circundante (piel adyacente). Los cromóforos más importantes de la piel son: el agua, la melanina y la oxihemoglobina. La melanina

es la diana que la mayoría de los sistemas de fotodepilación intenta alcanzar, pues su curva de absorción es muy amplia y permite emplear diversos sistemas de fotodepilación, tanto en equipos láser como fuentes de luz pulsada intensa (LPI). Fig. 1.

Figura 5.1: Espectros de absorción de los cromóforos de la piel.  
(Tomada de depilación; [http://infodepilacion.com/s01\\_4.htm](http://infodepilacion.com/s01_4.htm))



La fototermólisis selectiva consiste en una combinación de absorción selectiva y energía térmica confinada destinada a conseguir un daño altamente específico en las estructuras microscópicas pigmentadas de la piel; la distribución del calor producido por el láser en la piel es determinada por la profundidad de penetración de la luz y sus sitios de absorción, así como por el tiempo durante el cual la luz es liberada. El folículo piloso es un tipo de estructura diana con pigmentación irregular en donde una parte de ella (la más pigmentada) absorbe selectivamente

la energía lumínica y la transforma en calor. Esta energía calorífica se disipa a otras regiones menos pigmentadas de la diana, ocasionando de esta forma el daño térmico selectivo que ocurre por la difusión de calor de las regiones más pigmentadas (con un coeficiente mayor de absorción) hacia las regiones menos pigmentadas (con escasa o ninguna pigmentación). A esto se le conoce como teoría ampliada de la fototermólisis selectiva. <sup>(70)</sup>

Así entonces la fotodepilación se basa por un lado en la fototermólisis selectiva asociada al tiempo de relajación térmica, y por el otro, en el tiempo de daño térmico al folículo piloso. El calentamiento tisular conlleva coagulación y vaporización de las proteínas. La energía emitida por el sistema de luz es absorbida de manera preferente y casi selectiva por la melanina (cromóforo) del sistema pigmentario del folículo piloso.

El problema en la fotodepilación estriba básicamente en que el cromóforo diana (melanina) existe tanto en la epidermis como en el folículo piloso, por lo que al limitar la duración del pulso para localizar el daño térmico, se limita la transferencia de energía al tejido adyacente, consiguiendo así atravesar la epidermis sin lesionarla para llegar finalmente al folículo piloso. <sup>(71)</sup>

La Luz Pulsada Intensa (LPI) es una emisión de luz de amplio espectro cuya diferencia con el láser estriba en los parámetros físicos de la luz empleada, la luz pulsada intensa emplea luz de diferentes colores y de longitud de onda variable (590-1200nm); no es una emisión colimada pues las ondas no viajan en paralelo y no es una luz coherente porque los fotones no se emiten al unísono, por lo que estos viajan en diferentes fases en la relación espacio-tiempo. La luz pulsada

intensa permite seleccionar, mediante un sistema de filtros, la luz más adecuada según las características del pelo y la piel, lo cual supone un mayor abanico de posibilidades de tratamiento, la limitación es que el operario requiere un mayor entrenamiento para su empleo, y de esto depende mucho del éxito del tratamiento. <sup>(72)</sup>

La importancia de las fases en el ciclo folicular en los resultados que se obtienen es discusión reciente; la fotodepilación actúa selectivamente en la fase anágeno del ciclo folicular. <sup>(73)</sup>

Los mejores resultados en cuanto a fotodepilación se consiguen en la situación ideal de mayor contraste entre el color de la piel y el color del pelo, concretamente cuando más clara es la piel y más negro es el pelo; debido a que el pelo negro grueso contiene más cantidad de eumelanina. <sup>(74)</sup>

#### **5.2.2.6 Epilatorios químicos de uso tópico.**

Las moléculas que tienen reconocida actividad como inhibidoras del crecimiento del pelo, que se encuentren comercializándose en la actualidad y que están aprobadas para su uso en humanos, son pocas. En esta descripción se encuentran la eflornitina y los derivados de la soya; aún así el interés en continuar desarrollando productos para satisfacer la necesidad de más opciones de tratamiento en el manejo del hirsutismo y la hipertrichosis, no se ha detenido y ha arrojado un sinnúmero de intentos alternativos, de los cuales algunos están en fase de investigación, otros no han demostrado superar la relación riesgo-beneficio y otros más ya están comercializándose en otros lugares del mundo.

### 5.2.2.6.1 Eflornitina.

La eflornitina, también conocida como difluorometilornitina (DFMO) fue sintetizada en los años 70´s como una potencial droga anticancerígena. En 1980 se reportó que la eflornitina era efectiva en el tratamiento de la enfermedad del sueño (trypanosomiasis africana). Observaciones clínicas identificaron la pérdida del pelo como un efecto colateral de la terapia con eflornitina. Su empleo por vía tópica inhibe la ornitín-decarboxilasa.

La ornitín-decarboxilasa es una enzima que participa en el ciclo de crecimiento folicular; interviene en la síntesis de varias poliamidas (putrescina, espermidina y espermina) que participan en la división y diferenciación celular regulando DNA, RNA y proteínas.

La eflornitina actúa inhibiendo irreversiblemente a la ornitín-decarboxilasa en el bulbo piloso, retrasando el crecimiento normal del pelo. <sup>(75)</sup>

En estudios experimentales se ha demostrado que la aplicación tópica de una solución de hidrocloreto monohidratado de eflornitina al 10%, reduce el nivel de ornitín-decarboxilasa folicular a un tercio en 24hrs, lo que provoca la disminución del tamaño folicular y disminuye el crecimiento piloso. <sup>(76)</sup>

La absorción percutánea es de aproximadamente 0.8%; a los 4 días alcanza los niveles séricos adecuados; su vida media plasmática es de 8 horas y se excreta por la orina sin modificarse, de acuerdo a estudios en humanos. <sup>(77)</sup>

La eflornitina está indicada para el tratamiento del hirsutismo facial en mujeres y se aplica dos veces al día (c/12hrs). Se observan resultados a las 8 semanas después de iniciado el tratamiento y la recaída es regla al abandonar su uso. <sup>(78)</sup>



Estudios han demostrado que la fotodepilación por láser y la eflornitina pueden ser iniciados de forma simultánea y continuarse juntos. El efecto adverso más frecuente asociado a su uso es el acné y la dermatitis por contacto.

Es un tratamiento aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA). En el año 2005 la Comisión Europea emitió la autorización de comercialización válida para la Unión Europea.

#### **5.2.2.6.2 Soya.**

Las legumbres contienen altos niveles de proteínas, lípidos y carbohidratos. Las legumbres como la soya y sus constituyentes son considerados nutrientes adecuados para el consumo humano. Las legumbres también contienen compuestos con actividad inhibitoria de las proteasas. En la década de los 40´s fueron aislados dos inhibidores de proteínas proteasas:

- El inhibidor de la tripsina de soya (soybean trypsin inhibitor, STI), inhibe la actividad proteolítica de la tripsina por la formación de complejos estables.
- El inhibidor de las proteasas Bowman-Birk (Bowman-Birk protease inhibitor, BBI), inhibe a las proteasas tripsina y quimotripsina por separación de sus sitios reactivos.

Ambos han sido encontrados solamente en las semillas de la soya y no en otros sitios de la planta. <sup>(79)</sup>

La soya recientemente, ha demostrado tener actividad en relación a la inhibición del crecimiento del pelo, abriendo el camino a un procedimiento para afectar químicamente el crecimiento capilar, sin privar al usuario de los aminoácidos necesarios y sin provocar efectos secundarios no deseados. <sup>(80)</sup>

Algunos estudios han revelado la capacidad inhibitoria de la leche de soya e inhibidores de la serina proteasa de soya, sobre el crecimiento del pelo, las dimensiones del folículo piloso, las características del tallo piloso y la pigmentación del pelo. Miri Seiberg y col. presentaron la primera evidencia de los cambios a nivel morfológico e histológico del pelo por el uso de estas sustancias, así como, el posible uso en el desarrollo de productos para el cuidado del pelo.<sup>(81)</sup>

La muerte celular programada es un proceso controlado que se dirige hacia la eliminación de las células vía la apoptosis, proceso que es fundamental para el desarrollo, la morfogénesis y la homeostasis. Las proteasas juegan un papel primordial en este proceso de muerte celular. Al usar un modelo sincronizado de crecimiento del pelo en ratones, se demostró que la aplicación tópica de tripsina antecedida por depilación, induce la muerte celular en la papila folicular lo cual retrasa el crecimiento del pelo y altera la pigmentación.<sup>(82)</sup>

En la Patente: "Composiciones para retardar el crecimiento del cabello y el uso correspondiente", propiedad de Johnson & Johnson, del 2003, se trabajó en encontrar una composición que provocara la muerte celular programada y la apoptosis en las papilas foliculares, y más específicamente, que se orientara hacia una composición tópica de uso en mamíferos (humanos), para retardar el crecimiento capilar o la pigmentación capilar, que comprendiera una serie de proteasas (tripsina liofilizada); un vehículo farmacéutico o cosmético aceptable (liposomas) y que se pudiera aplicar después (+/- 1hr) de inducir el crecimiento capilar (anágeno) de los folículos pilosos telógenos (métodos depilatorios).

Dicha patente buscó satisfacer los siguientes postulados:

- El efecto de la depilación que permita observar el desarrollo de las vainas y folículos capilares debido a la inducción del anágeno.
- Los efectos en la administración de la preparación tópicamente activa en relación a su uso a corto y largo plazo. (Penetración deseada y limitación de las fronteras de penetración en el folículo piloso).
- La evaluación en el retraso del crecimiento y pigmentación capilar por la observación en relación al tiempo de los cambios en las vainas del pelo en cuanto a calidad y grosor.
- La evaluación de la relación cambios histológicos-tiempo de los folículos pilosos tratados de acuerdo a la estructura de las capas características del folículo y los cambios en la pigmentación.
- La evaluación en la inducción de la apoptosis por la definición en el aumento de las células apoptóticas de las papilas foliculares mediante su morfología (núcleo condensado, ADN fragmentado y citoplasma o cuerpos apoptóticos), y los cambios en otras estructuras (otras porciones del folículo, epidermis o dermis) en relación al tiempo.
- Los cambios en la expresión génica durante el ciclo capilar verificando que el retraso en el desarrollo folicular no sea el resultado de una irritación específica o respuesta inflamatoria dérmica, y que evidencie la especificidad de la aplicación tópica de tripsina en los genes del crecimiento y pigmentación capilar.
- La demostración de que el efecto de la tripsina sobre el crecimiento y pigmentación capilar no es exclusivamente el resultado de una digestión

proteolítica no específica, sino que es también resultado de una actividad específica inducida por la tripsina, que provoca la activación de la ruta de la apoptosis. <sup>(83)</sup>

Otra patente con propuestas para la inhibición del crecimiento del pelo, es propiedad de Cognis France, S.A.S., del año 2006; titulada "Utilización de una composición que inhibe el crecimiento del pelo", y se sustenta en la sinergia de una mezcla activa que contiene:

- Proteínas hidrolizadas de soya.
- Extractos de *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan).
- Extracto de *Hamamelis virginiana* (avellana de la bruja) que se utiliza para contener hemorragias relativamente menores, contraatacar várices, hemorroides, hematomas, venas varicosas y excoriaciones.
- Extracto de *Arnica montana*, se utiliza para estimular la circulación.
- Extracto de *Salix alba*, representa un "pro-medicamento" para el ácido salicílico y se utiliza contra la fiebre, dolores e inflamación.
- Urea
- Mentol
- Propilenglicol
- Ácido salicílico

La mencionada patente ratifica que: "El uso de las composiciones que contienen las mezclas sinérgicas descritas, presentan sobre todo, la ventaja de que se reduce el crecimiento del pelo sano, es decir, no hay tratamiento doloroso o agresivo de la piel, de modo que en este caso, además, no se producen heridas o

irritaciones cutáneas que combatir. Solamente se inhibe el crecimiento del pelo hasta el punto donde puede ser detenido por completo”

Esta mezcla se comercializa bajo el nombre de Pilinhib<sup>®</sup>VEG (Cognis Group) y se puede adquirir en México. <sup>(84)</sup>

#### **5.2.2.6.3 Papaína.**

La aplicación de enzimas proteolíticas (quimotripsina y papaína) en la piel de un modelo animal arrojó efectos degenerativos intensos en los folículos del pelo como son: separación de la vaina radicular interna, dilatación quística del tallo del pelo y la presencia de células epiteliales en la cavidad folicular. Algunas de estas células, son células madre del folículo piloso que expresan beta-galactosidasa (betagal) y que fueron separadas del área de la protuberancia epitelial como resultado del tratamiento enzimático, lo que implica daño a su función. <sup>(85)</sup>

El incremento en el grosor de la epidermis debido a la papaína refleja un incremento en el número de capas de células epidérmicas, y se podría sugerir que la comparación entre la proliferación y la diferenciación terminal del queratinocito y las de las células del epitelio folicular en la piel y sus apéndices puede ser vista como una acción competitiva. El equilibrio preciso entre proliferación-diferenciación es necesario para mantener la sensibilidad a los cambios ambientales. Los responsables de este proceso son los factores de crecimiento, sus receptores, y las células moleculares de adhesión (matriz extracelular).

La papaína como elemento farmacéutico-cosmético representa la ventaja de ser una sustancia natural, de fácil disponibilidad, no costosa y que puede ser bien

aceptada como un tratamiento inocuo para el hirsutismo pues exhibe un comportamiento depilatorio efectivo además de blanquear el pelo.

La vehiculización en crema es la indicada para la formulación porque el uso de surfactantes puede ayudar incrementando la penetración debido a su potencial de solubilización de los lípidos al remover el sebo o la membrana proteolipídica que cubre la superficie del pelo, aumentando así la acción de la papaína. El material lipofílico previene la pérdida de agua, promueve una completa hidratación y puede incrementar la biodisponibilidad del activo en la piel y el pelo.

Se puede esperar que el efecto depilatorio sea menor en el humano que en el modelo animal, debido a que la piel humana es menos permeable que la del ratón. Aún así se puede concluir que la papaína en crema tiene un efecto depilatorio significativamente alto y probablemente con el uso continuo el debilitamiento del folículo del pelo pueda inhibir permanentemente el crecimiento del pelo. <sup>(86)</sup>

#### **5.2.2.6.4 Larrea Divaricata-Chaparral.**

El Chaparral es un arbusto que crece en las regiones desérticas del suroeste de los Estados Unidos y en México. Las poblaciones de nativos americanos le daban diversos usos, entre ellos como antidiarreico y analgésico. Las hojas de chaparral se han usado de manera externa para el tratamiento de moretones, raspaduras, heridas, y tratamientos para el pelo. El ácido nordihidroguaiarético (NDGA) tiene propiedades antioxidantes y es un componente del chaparral que ha sido evaluado en el tratamiento del cáncer, aunque no se considera seguro por su

riesgo de toxicidad; se le asocia con casos de insuficiencia renal y hepática. No se recomienda su uso por vía oral. <sup>(87)</sup>

Existe un producto denominado Capislow<sup>®</sup> que se comercializa por SEDERMA-CRODA, que contiene un extracto de *Larrea Divaricata* y el cual posee actividad antiinflamatoria, al inhibir la síntesis de prostaglandinas y que modera el crecimiento de nuevo pelo, afectando la fase anágeno del ciclo piloso y reduciendo el ritmo de crecimiento celular. Se recomienda su uso en productos postdepilatorios y para afeitar. Se usa en el control de crecimiento piloso excesivo.

En un estudio clínico de 28 días, el tratamiento con una crema elaborada con Capislow<sup>®</sup>, mostró reducir significativamente el rango de crecimiento del pelo en las piernas de voluntarias en un 11-30% y redujo la densidad del pelo en 26-50%. El Capislow<sup>®</sup> trabaja reduciendo la actividad metabólica involucrada en el proceso de crecimiento del pelo. <sup>(88)</sup>

#### **5.2.2.6.5 Finasterida de uso tópico.**

El folículo del pelo responde a la testosterona, por la conversión de este andrógeno a dihidrotestosterona a través de la acción de la 5- $\alpha$ -reductasa. El uso conocido de la finasterida como inhibidor de la 5- $\alpha$ -reductasa es por vía sistémica. Lukas K. J, en el año 2001, describe la experiencia por el uso tópico de la finasterida, para determinar si las mujeres con hirsutismo atribuible a varias causas, podrían beneficiarse del tratamiento con finasterida en crema al 0.25%. Una característica de la finasterida vía tópica es que exhibe una buena solubilidad a través de la piel. Se evaluó un periodo de 6 meses de tratamiento. Se logró que

el crecimiento del pelo se inhibiera localmente; el conteo de pelo decreció reduciéndose significativamente del 27.5% al 15.5%. También se redujo el grosor del pelo. No fueron reportados efectos adversos. <sup>(89)</sup>

#### **5.2.2.6.6 Ácido dietilditiocarbámico (DEDCA).**

Se ha observado que las composiciones que contienen ácido dietilditiocarbámico (DEDCA) como agente quelante muestran habilidad para regular el crecimiento del pelo en mamíferos por el señalamiento de los iones metálicos esencialmente necesarios para el crecimiento del pelo. El DEDCA está aparentemente exento de efectos secundarios como son la irritación de la piel. Se sugiere su formulación con agentes acarreadores (liposomas, microesferas, etc.) y en combinación con activos antiinflamatorios y activos antiandrógenos (Acetato de ciproterona, finasterida, acetato de clormadinona, 17-  $\alpha$  propilmesterolona, 17-  $\alpha$ -acetato de estradiol, diacetato de dienioestrol, benzoato de estradiol, acetato de inocoterona, espironolactona y 11-  $\alpha$ -hidroxiprogesterona). <sup>(90)</sup>

#### **5.2.2.6.7 Serenoa y semillas de curcubita.**

La combinación en la composición cosmética de estos dos activos naturales actúa como retardadores del crecimiento del pelo debido a sus ácidos grasos y sus esteroides antiandrogénicos en combinación con antiinflamatorios y agentes vasoprotectores. Los efectos deseados son retraso en el rango de crecimiento del pelo así como en el conteo del mismo. <sup>(91)</sup>

#### **5.2.2.6.8 Inhibidores de la ciclooxigenasa (NSAID).**

El ácido araquidónico se libera de los lípidos de membrana en respuesta a una lesión o irritación. La enzima ciclooxigenasa convierte el ácido araquidónico en



endoperóxidos cíclicos convencionalmente conocidos como PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub>; los endoperóxidos a continuación se convierten en prostaglandinas que son los mediadores primarios de inflamación en el cuerpo. Se ha observado que en los mamíferos, el crecimiento del pelo puede ser inhibido por la aplicación en la piel de una composición que incluya un inhibidor de la ciclooxigenasa; los inhibidores preferidos son los no esteroideos a diferentes dosis.

En diferentes ensayos se encontró, que los de mejor desempeño son: la indometacina y el sulindaco, que son del tipo de los ácidos indoloacéticos; el fenoprofeno del tipo de los ácidos propiónicos; y el tenoxicam del tipo de los ácidos enólicos. Los del tipo de los salicilatos y de los ácidos antranílicos, inhiben el crecimiento del pelo en menor proporción que los antes mencionados. <sup>(92)</sup>

#### **5.2.2.6.9 Enzimas de la ruta de la síntesis del colesterol.**

Actualmente se ha descubierto que el crecimiento no deseado de pelo en los mamíferos (incluidos seres humanos), particularmente el estimulado por los andrógenos, puede reducirse aplicando sobre la piel, una composición que incluya enzimas de la ruta de la síntesis de colesterol, como son la hidroximetil-glutaril-CoA-reductasa (HMG CoA-reductasa) y la escualeno sintetasa, en cantidades efectivas para reducir el crecimiento del pelo.

El colesterol contenido en las células se sintetiza a partir de acetyl Co-A. Una enzima importante en la síntesis del colesterol es la hidroximetil-glutaril-CoA-reductasa (HMG CoA-reductasa), que ayuda a la transformación de la  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metilglutaril-CoA en ácido L-mevalónico. Una segunda enzima, la escualeno-sintetasa, está implicada en la transformación del ácido L-mevalónico en

escualeno. Se ha encontrado que los inhibidores de la enzima hidroximetil-glutaril-CoA-reductasa (HMG CoA-reductasa) son efectivos en la reducción del colesterol y que algunos son utilizados de forma terapéutica en los pacientes que presentan riesgos crecientes de presentar enfermedad aterosclerótica vascular, debido a la hipercolesterolemia.

La inhibición enzimática es la ruta que han seguido las diferentes alternativas para la inhibición del crecimiento del pelo y como se ha descrito, ciertos inhibidores utilizados en la síntesis del colesterol conducen a una pérdida no específica del pelo. Los inhibidores de la hidroximetil-glutaril-CoA-reductasa (HMGCoA-reductasa) incluyen:

- fluvastatina
- simvastatina
- lobastatina
- mevinolina
- pravastatina

Los inhibidores de la escualeno-sintetasa incluyen a la escualestatina y sus análogos.

La reducción del crecimiento del pelo en función de la cantidad del inhibidor aplicado, aumenta por unidad de superficie de la piel. La disminución en el crecimiento del pelo se observa cuando se reduce la frecuencia de las aplicaciones del producto o cuando el sujeto observa menos cantidad de pelo en la zona tratada.

En un ensayo para medir la actividad de la inhibición de la hidroximetil-glutaril-CoA-reductasa (HMGCoA-reductasa) en extracciones de folículos de pelos aislados de hamsters, la lovastatina y la simivistatina produjeron ambas una inhibición casi completa de la actividad enzimática, del 97% y del 100% respectivamente.<sup>(93)</sup>

#### **5.2.2.6.10 Inhibidores de la enzima L-asparagina sintetasa.**

Un método cosmético de aplicación tópica, para alterar la velocidad y el carácter de crecimiento del pelo, particularmente el pelo estimulado por andrógenos, es aquel que contenga un inhibidor de la enzima L-asparagina sintetasa, ya que ciertas enzimas están implicadas en diversas fases de la formación del folículo piloso o del crecimiento del pelo; pero la relación entre las diversas enzimas y las reacciones que controlan, así como su efecto entre sí y sobre el crecimiento capilar, no han sido comprendidas totalmente. En el año de 1980, David A. Conney et al., en Int. J. Biochem., Vol. 11, 519-539; revela una gama de compuestos orgánicos capaces de inhibir la L-asparagina sintetasa. De los cuales se seleccionan, como los más adecuados para la modificación de velocidad y carácter de crecimiento del pelo, a los siguientes:

- ácido guanidinosuccínico
- ácido etacrínico
- ácido oxalacético
- ácido L-cisteinsulfínico
- dietilaminomalonato

La concentración del inhibidor puede ser variada en un intervalo extenso (2%-15%), y la composición puede ser aplicada en una tasa de dosificación de 10 a 25mg/cm<sup>2</sup> de piel.

En un estudio realizado en hamsters se encontró que el mejor desempeño inhibitorio lo tuvieron el ácido guanidinosuccínico (57% de inhibición a una concentración del 6%) y el ácido oxalacético (38% de inhibición a una concentración del 10%).<sup>(94)</sup>

#### **5.2.2.6.11 Supresores no esteroideos de la angiogénesis.**

En la patente titulada, "Uso de supresores de angiogénesis para inhibir el crecimiento del pelo" del año 2002, se señala que la angiogénesis (desarrollo de nuevos vasos sanguíneos) es un proceso acumulativo de muchos procesos bioquímicos que implican la degradación de la membrana basal de los vasos originales y de la matriz intersticial, para proporcionar una senda para el nuevo vaso. La migración de las células endoteliales hacia un estímulo angiogénico, la formación de una luz y la iniciación de la corriente sanguínea, son procesos que están bajo el control de factores de crecimiento, citoquinas, péptidos e inmunomoduladores, así como, de otros factores que puedan actuar como estimulantes directos e indirectos.

Existe al menos 7 rutas principales que se piensa contribuyen a la angiogénesis:

Ruta 1. Implica proteoglicanos de sulfatos de heparina (HSPG)

Ruta 2. Implica a la histamina

Ruta 3. Implica a la angiotensina II

Ruta 4. Implica a la prostaglandina E1

Ruta 5. Implica a la sustancia P

Ruta 6. Implica el factor activante de plaquetas.

Ruta 7. Implica al metabolito del ácido araquidónico.

Los supresores de la angiogénesis incluyen compuestos que interfieren con una o más de las 7 rutas de angiogénesis descritas previamente; existen al menos 12 clases de compuestos (batocuproína, p-nitrocatecol, ác. aurintricarboxílico, ác. micofenólico, nafoxidina, tamoxifeno, catequina, quinacrina, O-p-nitrohidroxilamina, cimetidina, lisinopril, piracetam, enalapril, polisulfato de pentosano, terfenadina, tripelenamina, clorfeniramina, ác. tranexámico), que se ha encontrado interfieren con una o más de estas rutas y que por lo tanto se pueden usar para inhibir el crecimiento piloso.

En un estudio realizado en hamsters, con la aplicación de una formulación dermatológicamente aceptable, se encontró que el mejor desempeño inhibitorio lo tuvieron la batocuproína (81% de inhibición a una concentración del 10%) y el sulfato de p-nitrocatecol (74% de inhibición a una concentración del 10%).<sup>(95)</sup>

#### **5.2.2.6.12 Inhibidores de metaloproteinasas de la matriz.**

Las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) constituyen una familia de enzimas proteolíticas que en conjunto son capaces de degradar los componentes proteicos específicos de la matriz extracelular, incluyendo a la colágena, la laminina y la fibronectina. Se han identificado al menos 9 diferentes metaloproteinasas de la matriz: Colagenasa intersticial (MMP-1), colagenasa de 72kD (MMP-2), estromelisin (MMP-3), telopeptidasa (MMP-4), endopeptidasa de colágena (MMP-

5), metalproteinasa ácida (MMP-6), metalproteinasa uterina (MMP-7), colagenasa de los neutrófilos (MMP-8), colagenasa de 92kD (MMP-9).

Las características comunes de estas enzimas son: su actividad catalítica (depende del zinc en el centro activo); la forma de secreción (que puede ser activada por otras proteinasas); todas sus secuencias de cADN muestran analogía; la capacidad de actuar sobre 1 o más componentes de la matriz extracelular; su actividad puede ser regulada, al menos en parte, por inhibidores endógenos.

Las MMPs están presentes en todos los tejidos incluyendo la piel y los folículos pilosos. Juegan un rol significativo en procesos fisiológicos como la reepitelización y es posible que contribuyan a la extensa migración celular durante la renovación continua que se produce tanto en la piel como en los folículos pilosos.

Se conocen los inhibidores directos e indirectos de las MMP's. Una forma indirecta, implica estimular el aumento de la expresión o actividad catalítica de los inhibidores tisulares endógenos de la MMP. Aparentemente estos inhibidores indirectos que actúan por este mecanismo incluyen al bromo-monofosfato de adenosina cíclico, el aldehído protocatecuico y la estramustina.

Se ha descubierto que el crecimiento no deseado del pelo puede reducirse con una formulación dermatológicamente diseñada que incluya un inhibidor de una MMP. Ejemplos de inhibidores de una MPP son: 1,10 fenantrolina; el batimastato; derivados carboxi-alquilaminados; trifluoroacetato; marimastato; N-clorotaurina; ácido eicosapentanoico; la matlistatina-B; la actinonina; N-fosfonalquil dipéptidos; etc. Un inhibidor en particular puede inhibir a más de una MMP. La

reducción del crecimiento del pelo aumenta a medida que aumenta la cantidad de inhibidor aplicado, lo cual solamente está limitado por la velocidad a la que el inhibidor penetra en la piel. Se evaluó la reducción del crecimiento del pelo en función de la reducción de la frecuencia de crecimiento. Los mejores porcentajes de reducción en la masa del pelo fueron para los compuestos Br-cAMP (80%), para minociclina (63%) y tetraciclina (56%). <sup>(96)</sup>

#### **5.2.2.6.13 Inhibidores de la protein cinasa C ("PKC", protein kinase C).**

La protein cinasa C ("PKC", protein kinase C) pertenece a una familia de enzimas dependientes de los fosfolípidos, sensibles al calcio, que tienen la aptitud de fosforilar las proteínas. La PKC incluye un sitio de enlace al ATP, un sitio de enlace de calcio y una región que interactúa con el fosfolípido. Los inhibidores preferidos de la PKC incluyen aquellos inhibidores que interactúan con uno o más de estos sitios de enlace específicos. Algunos inhibidores de la PKC son: verapamil, tioridazina, curcumina, trifluoperazina, 6-palmitato de ácido L-ascórbico, imipramina, fentolamina. Se realizó un estudio del desempeño de los inhibidores de la PKC en hamsters, con una formulación tópica dermatológicamente diseñada y se encontró que el mejor desempeño en la inhibición del crecimiento del pelo fue para el verapamil (70%) y para la tioridazina (68%). <sup>(97)</sup>

#### **5.2.2.6.14 Inhibidores de aminoacil-tRNA (asociado a la cisteína).**

La cisteína es un aminoácido que se conoce está asociado al crecimiento del pelo. Ya con anterioridad se describió el uso de un inhibidor de arginasa para la reducción del crecimiento del pelo.

Actualmente se ha encontrado que se puede reducir el crecimiento no deseado de pelo normal, o bien, del que resulta de una dolencia anormal o enfermiza en mamíferos; con inhibidores de aminoacil-tRNA-sintetasa. Hay bastantes ejemplos de inhibidores de aminoacil-tRNA-sintetasa, pero solo mencionaremos a la S-tritil-L-cisteína; la L-asparaginamida; 4-aza-DL-leucina 2HCl; DL- $\alpha$ -amino- $\epsilon$ -caprolactama; Hidroxamato de DL-serina, hemisulfato de proflavina; L-isoleucinol; N-fenilglicina; L-leucinol.

Muchos de los ejemplos de inhibidores de aminoacil-tRNA-sintetasa son análogos de aminoácidos e inhiben tRNA sintetasa asociada con el aminoácido análogo, aunque algunas veces, un inhibidor particular puede inhibir aminoacil-tRNA-sintetasa asociada con más de un aminoácido. "Inhibidor de [nombre del aminoácido]-aminoacil-tRNA-sintetasa de" significa un compuesto que inhibe al menos el aminoacil-tRNA asociado con el aminoácido. El aminoácido puede ser uno de los 20 aminoácidos que se presentan en la naturaleza (leucina, serina, etc.). Handelman J., Henry J. y Ahluwalia G., en su patente del año 2005, sugieren que, el inhibidor puede ser aplicado en un intervalo de concentración de 0.1-30% en peso. La reducción del crecimiento del pelo es mayor a medida de que aumenta la cantidad de inhibidor aplicada por unidad de superficie.

La duración del tratamiento para conseguir una reducción perceptible del crecimiento del pelo puede variar dependiendo de la severidad y localización del crecimiento del pelo no deseado. En humanos, la formulación se puede aplicar una o dos veces al día, durante un lapso de tiempo de 2 a 6 meses para conseguir cambios notables. En estudios realizados en hamsters, se encontró que



el mejor desempeño de inhibición lo tuvieron la S-tritil-L-cisteína con un 80% y la L-asparaginamida con un 70%. Esta patente sugiere por su redacción y contenido que ya se hicieron pruebas en humanos. <sup>(98)</sup>

## **CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES.**

- Los métodos cosméticos y las técnicas de eliminación del pelo, utilizados desde los tiempos del mundo antiguo hasta la actualidad, han demostrado satisfacer la necesidad de controlar la apariencia del pelo no deseado en función a la interpretación de belleza, salud, bienestar e higiene.
- La evolución de estos métodos y técnicas se logró debido a la evolución del conocimiento científico y tecnológico en áreas multidisciplinarias.
- En la sociedad actualidad, el pelo tiene una representación trascendente debido a la importancia psicológica-social que es inversa a la importancia de su función fisiológica, considerándose así, un vestigio de la evolución humana.
- La importancia del folículo piloso no corresponde al mismo criterio del punto anterior, debido a su valiosa participación en la necesaria reestructuración de la epidermis y de la misma unidad folículo-pilosa cuando estas son agredidas por daño externo.
- La decisión de eliminar o alterar los patrones de crecimiento del pelo deberán evaluarse cuidando los criterios de integridad de la piel y sus anexos cutáneos.
- Las áreas del desarrollo farmacéutico y cosmético interesadas en las formulaciones tópicas para inhibir o reducir el crecimiento del pelo deberán tener en consideración lo siguiente:
  - a) El ciclo de crecimiento del pelo.
  - b) las señales moleculares que definen los eventos en cada fase del ciclo del pelo.

c) La íntima relación entre la dermis y la epidermis de acuerdo a la interacción de las células mesenquimáticas y las células epiteliales.

d) La proporción en que las hormonas androgénicas pudieran afectar el desempeño de la formulación debido a estados de equilibrio hormonal o de estados patológicos en el individuo a tratar.

e) La caracterización del individuo objetivo en función de su raza, sexo, edad, genética, situación de estacionalidad, lugar anatómico del tratamiento.

f) La definición del momento folicular en el que se efectúa el tratamiento, que arroje valores de respuesta al tratamiento y la permanencia de los resultados.

- Las formulaciones a base de los derivados de la soya (inhibidores de proteasas) han demostrado eficacia en la inhibición del crecimiento del pelo, además de ser un activo seguro para la integridad de la unidad pilosa y la piel.

- Compañías como Johnson & Johnson CPWW a través de su Skin Research Center y The Gillette Company, poseen una vasta experiencia en el desarrollo e investigación de este tipo de formulaciones; The Gillette Company, tiene al menos 15 patentes registradas en el mundo para este fin, y debido a este interés, se han enriquecido la investigación en lo que concierne al folículo piloso y su ciclo de crecimiento.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- (1) Stewart, Danto, Maddin. Dermatología. Embriología, estructura y funciones de la piel. Editorial Interamericana. 2ª Edición. 1974: pp. 2, 15.
- (2) Estrade M. N. Oficina de Farmacia. Consejos de Cosmetología. Ars Galenica. stm Editores S.A. Barcelona. España. 2002: pp. 3, 4, 7-9.
- (3) Tortora G, Grabowski S. Principios de Anatomía y Fisiología. El sistema tegumentario. Editorial Oxford University Press México S.A. de C.V. 9ª Edición. México. 2006: pp. 154, 147.
- (4) Quiroga M, Guillot C. Cosmética Dermatológica Práctica. Actividad funcional del órgano cutáneo. Editorial Librería "El Ateneo". 5ª Edición. Buenos Aires. Argentina. 1987: pág. 18.
- (5) Quiroga M, Guillot C. Cosmética Dermatológica Práctica. El órgano cutáneo. Editorial Librería "El Ateneo". 5ª Edición. Buenos Aires. Argentina. 1987: pp. 5-7.
- (6) Chu DH, Haake AR, Holbrook K: Estructura y desarrollo de la piel. En: Freedberg I, Eisen A, Wolff K. Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General. Tomo 1. Editorial Médica Panamericana S.A. 6ª Edición. Argentina. 2005: pp. 64-70, 77-81, 88.
- (7) Charlet E. Cosmética para farmacéuticos. La piel humana y su aseo. Editorial Acribia S.A. Zaragoza. España. 1996: pág. 12.
- (8) Charlet E. Cosmética para Farmacéuticos. Cuidado del pelo. Editorial ACRIBIA, S.A. Zaragoza, España. 1996: pág. 143.

- (9) infodepilacion; <http://www.infodepilacion.com/infoGeneral/s02> 20/01/2007; 23:28hrs.
- (10) Lavker RM, Bertolino AP, Sun T-T: Biología de los folículos pilosos. En: Freedberg I, Eisen A, Wolff K. Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General. Tomo 1. Editorial Médica Panamericana. 6ª Edición. Argentina. 2005: pp.166-167.
- (11) Fuchs Elaine. Scratching the surface of skin development. Nature. 2007;445:834-842.
- (12) Botchkarev VA. Bone Morphogenetic Proteins and their Antagonists in Skin and Hair Follicle Biology. J Invest Dermatol. 2003;120:36-47.
- (13) Reddy S, Andl T, Bagasra A, Lu MM, Epstein DJ, Morrisey EE, Millar SE. Characterization of Wnt gene expression in developing and postnatal hair follicles and identification of Wnt5a as a target of sonic hedgehog in hair follicle morphogenesis. Mech Dev. 2001;107:69.
- (14) Kishimoto J, Burgeson RE, Morgan BA. Wnt signaling maintains the hair-inducing activity of the dermal papilla. Gene Dev. 2000;14:1181.
- (15) Holbrook KA, Smith LT, Kaplan ED, Minami SA et al. Expression morphogens during human follicle development in vivo and a model for studying follicle morphogenesis in vitro. J Invest Dermatol 1993;101:39.
- (16) Jensen PJ, Yang T, Yu DW, Baker MS, Risse B, Sun TT, Lavker RM. Serpins in the human hair follicle. J Invest Dermatol. 2000;114:917.

- (17) Oshima H, Rochat A, Kedzia C, Kobayashi K, Barrandon Y. Morphogenesis and renewal of hair follicles from adult multipotent stem cells. *Cell*. 2001;104 (2):233-45.
- (18) Stenn KS, Paus R. Controls of hair follicle cycling. *Physiol Rev*. 2001;81:449.
- (19) Kligman AM. The human hair cycles. *J Invest Dermatol*. 1959;33:307.
- (20) Botchkareva NV, Ahluwalia G, Shander D. Apoptosis in the hair follicle. *J Invest Dermatol*. 2006;126:258-264.
- (21) Otberg N, Richter H, Schaefer h, Blume-Peytavi U, Sterry W, Lademann J. Variations of hair follicle size and distribution in different body sites. *J Invest Dermatol*. 2004;122:14-19.
- (22) Langbein L, Rogers MA, Winter H, Praetzel S, Schweizer J. The catalog of human hair keratins: II. Expression of the six type II members in the hair follicle and the combined catalog of human type I and II keratins. *J Biol Chem*. 2001;276(37): 35123-32.
- (23) Tobin DJ, Slominski A, Botchkarev V, Paus R. The fate of hair cycle melanocytes during the hair growth cycle. *J Invest Dermatol*. 1999;4 (3):323-32.
- (24) Lavker RM, Sun TT. Epidermal stem cells: Properties, markers and location. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2000; 97(25):13473-13475.
- (25) Taylor G, Leher MS, Jensen PJ, Sun TT, Lavker RM. Involvement of follicular stem cells in forming not only the follicle but also the epidermis. *Cell*. 2000;102(4):451-461.

- (26) Cotsarelis G. Gene expression proliferating gets to the root of human hair follicle stem cells. *The Journal of Clinical Investigation*. 2006; 116(1):19-22.
- (27) Cotsarelis G, Sun TT, Lavker RM. Label retaining cells reside in the bulge of the pilosebaceous unit: Implications for follicular stem cells, hair cycle and skin carcinogenesis. *Cell*. 1990; 61(7):1329-37.
- (28) Millar SE. WNTs: Multiple genes, multiple functions. *The Society for Investigative Dermatology, Inc*. 2003.
- (29) Fuchs E, Merrill BJ, Jamora C, DasGupta R. At the roots of a never-ending cycle. *Dev. Cell*. 2001; 1(1):13-25.
- (30) Millar SE, Willert K, Salinas PC, Roelink H, Nusse R, Sussman DJ, Barsh GS. Wnt signaling in the control of hair growth and structure. *Dev Biol*. 1999; 207(1):133.
- (31) Dlugosz A. The hedgehog and the hair follicle: a growing relationship. *J Clin Invest*. 1999; 104:851.
- (32) Hahn H, Wicking C, Zaphiropoulos PG, Gailani MR, Shanley S, Chidambaram A. Mutations of the human homolog of *Drosophila* patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell*. 1996; 85:841.
- (33) Powell BC, Passmore EA, Nesci A, Dunn SM. The Notch signaling pathway in the hair growth. *Mech. Dev*. 1998; 78:189.
- (34) Batch JA, Mercuri FA, Wether GA. Identification and localization of insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) messenger RNAs in human hair follicle dermal papilla. *J Invest Dermatol*. 1996; 106(3):471-475.

- (35) Elliott K, Stephenson TJ, Messenger AG. Differences in hair follicle dermal papilla volume are due to extracellular matrix volume and cell number: Implications for the control of hair follicle size and androgen responses. *J Invest Dermatol.* 1999;113:873.
- (36) Montagna W, Chase HB, Melaragno HP. Skin of hairless mice: Formation of cysts and the distribution of lipids. *J Invest Dermatol.* 1952;19:83.
- (37) Oliver RF. The experimental induction of whisker growth in de hooded: rat by implantation of the dermal papilla. *J Embryol Exp Morphol.* 1967;18:43.
- (38) Slominski A, Wonsman J. Neuroendocrinology of the skin. *Endocrinol Rev.* 2000;21:457.
- (39) Randall VA, Thornton MJ, Hamada K, Messenger AG. Androgen action in cultured dermal papilla cells from human hair follicles. *Skin Pharmacol.* 1994;7:20.
- (40) Heymann WR. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:885.
- (41) Grando SA. Physiology of endocrine skin interrelations. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:981.
- (42) Stenn KS, Paus R, Dutton T, Sarba B. Glucocorticoid effect on hair growth initiation: A reconsideration. *Skin Pharmacol.* 1993;6:125.
- (43) Feingold KR, Elias PM. Endocrine-skin interactions. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17:921.
- (44) Ebling FJG. Hair. *The Journal of Investigative Dermatology.* 1976;67(1):98-105.



- (45) Ebling FG, Hale PA, Randall VA: Hormones and Hair Growth. In: Goldsmith L. A., Physiology, Biochemistry, and Molecular Biology of the Skin. Vol. I. Oxford University Press. New York. 1991: p. 661, 665, 666, 667-671.
- (46) Randall VA, Ebling FJG. Seasonal changes in human hair growth. Br J Dermatol. 1991;124:146.
- (47) Speroff L, Glass RH, Kase N. Endocrinología ginecológica e infertilidad. Cap. 7. Hirsutismo. Ediciones Toray, S.A. 3ª. Edición. Barcelona. 1986:pág. 205, 208, 209, 220.
- (48) Que es depilacion. <http://www.infodepilación.com/infoGeneral/s02> 20/01/2007 22:45.
- (49) Olsen EA: Trastornos de los anexos epidérmicos y enfermedades relacionadas. Pelo. En: Freedberg I, Eisen A, Wolff K. Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General. Vol.2. Editorial Médica Panamericana. 6ªEdición. Argentina. 2005: pág. 724.
- (50) Slobodan MJ, Jankovic y Snezana V. Control del crecimiento del pelo. Dermatology Online Journal. 1998;4(1):2.
- (51) Martínez Chéquer JC: Anovulación de origen periférico e hiperandrogenismo. En: Carranza Lira S. Fundamentos de endocrinología ginecológica y reproductiva. Ed. Masson Doyma México. 1ª. Edición. México. 2003:Págs. 129,130, 137, 140, 141.
- (52) Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: Implications, etiology and management. Am J Obstet Gynecol. 1981;140:815.

- (53) Wild RA, Vesely S, Beebe L, Whitsett T, Owen W. Ferriman Gallwey Self-Scoring I: Performance Assessment in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(7):4112-4114.
- (54) Carmina E, Lobo RA. Gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy for hirsutism is as effective as high dose cyproterone acetate but results in a longer remission. *Hum Reprod*. 1997;12:663-6.
- (55) Serafini P, Ablan F, Lobo RA. 5 $\alpha$ -reductase activity in the genital skin of hirsute women. *J Clin Metab*. 1985;60:349-55.
- (56) Folliculitis; <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000823.htm> 03/05/2007 20:02.
- (57) Historia de la depilación. <http://www.depilaciondefinitiva.com/depiHist.htm>; 08/04/07; 00:20hrs
- (58) Spoor HJ. Depilation and epilation. *Cutis* 1978;21:283-287.
- (59) Wendelin DS, Pope DN, Mallory SB. Hypertrichosis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:161-179.
- (60) Richards RN, Uy M, Meharg G. Temporary hair removal in patients with hirsutism: a clinical study. *Cutis* 1990;45:199-202.
- (61) Lynfield YL, MacWilliams P. Shaving and hair growth. *J Invest Dermatol* 1970;55:170-172.
- (62) Grobb JJ, Damois F, Bonerandi JJ. Dermatitis of the Cheeks after hair removal. *Contact Dermatitis* 1987;16:288.

- (63) Tannir D, Leshin B. Sugaring: An Ancient Method of Hair Removal. *Dermatol Surg* 2001;27:309-311.
- (64) Feldman EG. Handbook of nonprescription drugs. Washington (D.C.): American Pharmaceutical Association, 1990,9<sup>a</sup> Ed.
- (65) Matsuo K, Mori O, Hashimoto T. Plucking during telogen induces apoptosis in the lower part of hair follicles. *Arch Dermatol Res* 2003;295:33-37
- (66) Dulaimy M. Pseudofolliculitis of the legs. *Arch Dermatol* 1976;112:507-508.
- (67) Lehrer MS, Crawford GH, Gelfand JM, Leyden JJ, Vittorio CC. Effect of wax epilation before hair removal with a long-pulsed alexandrite laser: a pilot study. *Dermatol Surg*. 2003;29:118-123.
- (68) Shenenberger DW, Utecht LM. Removal of Unwanted Hair. *American Family Physician*. 2002;66(10):1907-1911.
- (69) Grevelink JM, Ross EV, Anderson RR: Láser en dermatología. En: Freedberg I, Eisen A, Wolff K. Fitzpatrick. *Dermatología en Medicina General*. Editorial Médica Panamericana. 5<sup>a</sup> Edición. Argentina. 2005: Págs. 3087-3088.
- (70) Altshuler GB, Anderson RR, Manstein D, Zenzie HH, Smirnov MZ. Extended theory of selective photothermolysis. *Surg Med* 2001;29:416-432.
- (71) Rogashefsky AS, Silapunt S, Goldberg DJ. Evaluation of a new superlong-pulsed 810nm diode laser for the removal of unwanted hair: the concept of thermal damage time. *Dermatol Sur* 2002;28:410-414.
- (72) Depilación, métodos. <http://www.infodepilacion.com>; 08/04/07; 00:20hrs.
- (73) Camacho F, Montagna W. Trichology: diseases of the pilosebaceous follicle. Madrid: Aula Medica Group, S.A., 1997.

- (74) Liew SH, Ladhani K, Grobelaar AO, Gault DT, Sanders R, Green CJ, Linge C. Ruby laser-assisted hair removal success in relation to anatomic factors and melanin content of hair follicle. *J Plast Reconstr Surg* 1999;103:1736-1743.
- (75) Barman-Balfour JA, McClellan K. Topical Eflornithine. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2:197-201.
- (76) Shander D, Funkhouser MG, Ahluwalia GS. Pharmacology of hair growth inhibition by topical treatment with eflornithine-HCl monohydrate (DFMO) using the hamster flank organ model [abstract no.123]. American Academy of Dermatology 59 Annual Meeting, Washington (D.C.) March 2-7, 2001.
- (77) Malhotra B, Noveck R, Behr D, Palmisano M. Percutaneous absorption and pharmacokinetics of eflornithine HCl 13.9% cream in women with unwanted facial hair. *J Clin Pharmacol.* 2001;41:972-978.
- (78) Schrode K, Huber F, Staszak J. Randomized, double-blind, vehicle controlled safety and efficacy evaluation of eflornithine 15% cream in the treatment of women with excessive facial hair. 58<sup>th</sup> Annual Meeting of The American Academy of Dermatology, San Francisco, March 10-15, 2000.
- (79) Seiberg M, Miller J, Liu J, Saliou C, Wu J. Legume products. US Pat. No. 796293. 2003 April.
- (80) Seiberg M, Shapiro S, Stanley S, Cauwenbergh, Gerard F, Wisniewski, Stephen J. Composiciones para retardar el crecimiento del cabello y el uso correspondiente. Oficina Española de Patentes y Marcas No. Publ. 2196348. 2003 Dic.

- (81) Seiberg M, Liu JC, Babiarz L, Sharlow E, Shapiro S. Soymilk reduces hair growth and hair follicle dimensions. *Exp. Dermatol.* 2001 Dec; 10(6):405-13.
- (82) Seiberg M, Wisniewski S, Cauwenbergh G, Shapiro SS. Trypsin-induced follicular papilla apoptosis results in delayed hair growth and pigmentation. *Dev. Dyn.* 1997 Apr; 208(4):553-64.
- (83) Seiberg M, Shapiro S, Stanley S, Cauwenbergh, Gerard F, Wisniewski, Stephen J. Composiciones para retardar el crecimiento del cabello y el uso correspondiente. Oficina Española de Patentes y Marcas No. Publ. 2196348. 2003 Dic.
- (84) Zambaux M, Hoerner-Wetzel V, Gillon V. Utilización de una composición que inhibe el crecimiento del pelo. Oficina Española de Patentes y Marcas. No. Publicación 2261446. 2006 Nov.
- (85) Protopapa EE, Gaissert H, Xenakis A, Stavrianeas N, Sekeris CE, Schenkel J, Alonso A. The Effect of proteolytic enzymes on hair follicle of transgenic mice expressing the lac Z-protein in cells of the bulge region. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999 Jul; 13(1):28-35.
- (86) Traversa E, Machado-Santelli GM, Velasco MV. Histological Evaluation of hair follicle due to papain's depilatory effect. *Int J Pharm.* 2007Apr 20; 335(1-2):163-166.
- (87) Larrea Divarica. <http://nlm.nih.gov/medlineplus/spanish29/03/2007> 22:00hrs.
- (88) Capislow. <http://www.happi.com/articles/2001/06/natural-ingredients-inpersonalcare-products.php> 29/03/2007; 22:30hrs.

- (89) Lucas KJ. Finasteride cream in hirsutism. *Endocr. Pract.* 2001 Jan-Feb; 7(1):5-10.
- (90) Schwen R, Bissett D. Methods of using diethyldithiocarbamic acid for the prevention of hair growth. US Pat. No. 121823. 1994 Nov.
- (91) Pelo, crecimiento, inhibición. <http://v3.espacenet.com> 10/11/2005 10:00hrs.
- (92) Ahluwalia G, Shander D. Inhibición del crecimiento del pelo. Oficina Española de Patentes y Marcas No. Publicación 2159560. 2001 Oct.
- (93) Henry J, Ahluwalia G, Shander D. Reducción del crecimiento del pelo. Oficina Española de Patente y Marcas. No. de publicación 2172027. 2002 Sept.
- (94) Handelman J, Ahluwalia G. Alteración de la velocidad y carácter del crecimiento del pelo. Oficina Española de Patentes y Marcas. No. de publicación 2173874. 2002 Nov.
- (95) Ahluwalia G, Styczynski P, Shander D. Uso de supresores de angiogénesis para inhibir el crecimiento del pelo. Oficina Española de Patentes y Marcas. No. de publicación 2175084. 2002 Nov.
- (96) Styczynski P, Ahluwalia G, Shander D, Handelman J. Reducción del crecimiento del pelo usando inhibidores de metaloproteinasas de la matriz. Oficina Española de Patentes y Marcas. No. de publicación 2205498. 2004 May.
- (97) Ahluwalia G, Shander D, Styczynski P. Inhibición del crecimiento del pelo. Oficina Española de Patentes y Marcas. No. de publicación 2206519. 2004 May.

(98) Handelman J, Henry J, Ahluwalia G. Reducción del crecimiento del pelo.  
Oficina Española de Patentes y Marcas. No. de publicación 2221992. 2005  
Ene.