



INFORME DE EXPERTO

VR6 DEFINITIVE HAIR PREMIUM CON SR6 OIL

ALOPECIA ANDROGENETICA

Las hormonas sexuales esteroideas juegan un papel esencial en el mantenimiento de la función normal de los órganos reproductivos y en el dimorfismo sexual, entre otras funciones fisiológicas y patológicas en diferentes tejidos del cuerpo. Los andrógenos y los estrógenos son hormonas esteroideas, sintetizadas principalmente en las glándulas suprarrenales, los ovarios, los testículos, la placenta y el cerebro que actúan a través de receptores intracelulares específicos. Más allá de las funciones sexuales, también ejercen muchos efectos sobre la piel en diferentes procesos fisiológicos y patológicos. La piel tiene la capacidad de producir andrógenos tanto de novo a partir del colesterol como usando precursores circulantes suprarrenales, como la dehidroepiandrosterona (DHEA), a través de actividades enzimáticas específicas. La piel es un tejido dinámico que se renueva periódicamente, al igual que el folículo piloso, que crece después de un estricto ciclo de renovación que se divide en fases definidas. Los andrógenos regulan muchos de estos procesos y otros relacionados con la embriogénesis de la piel. Los niveles de andrógenos están bajo el control de enzimas que catalizan su síntesis o destrucción. Estas enzimas, así como la unión a los receptores y co-reguladores de andrógenos, que se expresan en diferentes regiones de la piel de una manera espacial-temporal específica, regulan la acción de los andrógenos. En la piel, los andrógenos regulan el crecimiento del cabello, la producción de sebo y su secreción, entre otros efectos fisiológicos como la cicatrización de heridas y la formación de barrera cutánea. Muchos pelos se desarrollan desde el nacimiento, se mantienen durante toda la vida y tienen funciones protectoras.

La relación entre la condición de género masculino y la alopecia se sospechó desde hace años. En la década de los 40 del siglo pasado, Hamilton et al¹ mostraron que la estimulación androgénica es un requisito previo para la alopecia androgénica o común (AGA). Por lo tanto, los efectos de los andrógenos sobre la regulación del crecimiento del cabello humano varían según los sitios del cuerpo. Incluso si los andrógenos normalmente estimulan la producción de cabello en muchos sitios del cuerpo (por ejemplo, la barba y las regiones axilares), pueden ejercer un efecto opuesto para

¹ Hamilton JB. Male hormone stimulation is prerequisite and an incitant in common baldness. Am J Anat 1942 71: p. 451-480.

suprimir el crecimiento del cabello en el cuero cabelludo frontal y vértice genéticamente predispuesto².

La alopecia androgénica o común es la forma más común de pérdida de cabello en humanos y es causada por una miniaturización del folículo piloso por ciclos repetidos de cabello con una fase anágena acortada. La alopecia androgénica o común puede comenzar durante la pubertad y las tasas de prevalencia en la población caucásica es de aproximadamente el 50% entre los hombres entre 40 y 49 años y a la edad de 80 años, más del 90% de los hombres caucásicos se ven afectados en diversos grados³.

Se ha confirmado el importante papel de los andrógenos y los factores genéticos en la alopecia androgénica o común. Hamilton demostró por primera vez que este proceso está mediado principalmente por andrógenos basándose en su observación clínica de la inducción de la alopecia androgénica o común por andrógenos en hombres con insuficiencia testicular. También observó que los hombres eunucoídes y castrados prepuberalmente no desarrollan calvicie y tenían una secreción de sebo reducida en áreas que normalmente mostraban abundante sebo en la piel y el vello facial de un hombre adulto. La administración de testosterona a estos pacientes resultó en la restauración de la calvicie normal del cuero cabelludo en desarrollo masculino y el aumento de la secreción de sebo, lo que demuestra la importancia de los factores genéticos en la alopecia androgénica o común que indican una estrecha relación entre los andrógenos y estos dos fenómenos. En los hombres, la alopecia androgénica o común se caracteriza por un patrón distinto de pérdida progresiva del cabello dependiente de andrógenos del cuero cabelludo (alopecia de patrón masculino) que comienza con una recesión bitemporal de la línea frontal del cabello y sigue con un adelgazamiento del cuero cabelludo frontal y del vértice. Este proceso finalmente conduce a la calvicie completa de la parte superior del cuero cabelludo.

La prevalencia de la alopecia androgénica o común entre las mujeres es menor que en los hombres⁴. Como la pérdida de cabello del cuero cabelludo femenino es clínica, etiológica y genéticamente diferente de la calvicie masculina en muchas características⁵, ahora se designa como “pérdida de cabello de patrón femenino”. La pérdida de cabello de patrón femenino resulta de una disminución progresiva en la proporción de pelos terminales a vellos más cortos y delgados. Esta miniaturización folicular se presenta típicamente como una reducción difusa en la densidad del cabello sobre las áreas frontal y vertebral, pero las regiones parietales y occipitales pueden estar involucradas⁶. El mecanismo a través del cual se produce esta transformación folicular en la pérdida de cabello de patrón femenino no se entiende completamente. Incluso si los roles de los andrógenos y la

² Randall VA, Thornton MJ, Hamada K, Redfern CP, Nutbrown M, Ebling FJ, Messenger AG. Androgens and the hair follicle. Cultured human dermal papilla cells as a model system. *Ann N Y Acad Sci.* 1991 Dec 26;642:355-75.

³ Hamilton JB. Patterned loss of hair in man; types and incidence. *Ann N Y Acad Sci.* 1951 Mar;53(3):708-28.

⁴ Norwood OT. Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia). *Dermatol Surg.* 2001 Jan;27(1):53-4.

⁵ Vujovic A, Del Marmol V. The Female Pattern Hair Loss: Review of Etiopathogenesis and Diagnosis. *BioMed Research International* 2014; p. 767628.

⁶ Price VH. Androgenetic Alopecia in Women. *Journal of Investigative Dermatology. Symposium Proceedings* 2003. 8(1): p. 24-27.

susceptibilidad genética en la alopecia androgénica o común masculina son bien aceptados, el grado en que estos factores contribuyen a la pérdida de cabello de patrón femenino es menos claro.

5 ALFA-REDUCTASA

La alopecia androgenética (AGA) o también conocida como calvicie de patrón masculino (MPHL, por sus siglas en inglés) ocurre debido a una susceptibilidad subyacente de los folículos pilosos a la contracción debido al efecto combinado de dos factores: predisposición genética (varios loci están involucrados, incluidos AR, EDA2R/Chr. X-WNT10A/2q35, etc.) y estimulación hormonal⁷. Se sabe que tanto los factores genéticos como los ambientales juegan un papel, pero aún se desconocen muchas causas de AGA.

Los andrógenos controlan la proliferación del cabello humano, que responde a las hormonas de manera diferente, dependiendo de la ubicación del cuerpo. Se demostró que las células de la papila dérmica (DPC) de la barba, la axila y el cuero cabelludo de personas genéticamente predispuestas a la calvicie son células diana de andrógenos⁸.

Se sabe que las enzimas 5 α -reductasas convierten la testosterona en 5 α -dihidrotestosterona (DHT) y esta conversión potencia la señal androgénica a través de dos mecanismos. En el primero, la DHT no se puede aromatizar a estrógenos y, por lo tanto, su efecto es únicamente androgénico. En el segundo, la DHT in vitro se une al AR con mayor afinidad que la testosterona, impidiendo así su acción normal. Específicamente, las isoenzimas tipo 1 y 2 están muy presentes en las unidades pilosebáceas de las papilas de los folículos pilosos individuales. Por estas razones, los inhibidores de la 5 α -reductasa (5-ARI) se han utilizado en el tratamiento de la alopecia androgénica y pueden ser beneficiosos en los tratamientos de la pérdida de cabello por alopecia androgenética.

Tanto en hombres como en mujeres se observó una mayor expresión de 5 α -reductasa 1 y 2 en los folículos pilosos frontales que occipitales pero en los hombres su expresión fue aproximadamente tres veces mayor que en las mujeres⁹. Los estrógenos pueden prolongar la fase de crecimiento anágeno del folículo piloso^{10,11}. Además, el estradiol inhibe el crecimiento del tallo capilar en los folículos capilares occipitales en las mujeres, mientras que estimula el crecimiento frontal del cabello en los hombres^{12,13} y el 17 α -estradiol estimula la actividad de la aromatasa en los folículos capilares

⁷ Rinaldi S, Bussa M, Mascaro A. Update on the treatment of androgenetic alopecia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(1):54-8.

⁸ Randall VA. Hormonal regulation of hair follicles exhibits a biological paradox. *Semin Cell Dev Biol*. 2007 Apr;18(2):274-85.

⁹ Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5 α -reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol*. 1997 Sep;109(3):296-300.

¹⁰ Conrad F, Paus R. Estrogens and the hair follicle. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2004 Jun;2(6):412-23.

¹¹ Ohnemus U, Uenalan M, Inzunza J, Gustafsson JA, Paus R. The hair follicle as an estrogen target and source. *Endocr Rev*. 2006 Oct;27(6):677-706.

¹² Conrad F, Ohnemus U, Bodo E, Bettermann A, Paus R. Estrogens and human scalp hair growth-still more questions than answers. *J Invest Dermatol*. 2004 Mar;122(3):840-2.

¹³ Thornton MJ. Oestrogen functions in skin and skin appendages. *Expert Opin Ther Targets*. 2005 Jun;9(3):617-29.

de las mujeres¹⁴. Por lo tanto, la conversión de andrógenos en estradiol por la actividad de aromatasa podría ser un mecanismo regulador para controlar la actividad de andrógenos en los folículos capilares. Los hombres que sufren alopecia androgénica o común tienen niveles normales de andrógenos circulantes. Sin embargo, la testosterona y la dihidrotestosterona (DHT) pueden sintetizarse en la unidad pilosebácea¹⁵¹⁶¹⁷ a través de mecanismos que incluyen una o más enzimas. El metabolismo androgénico no deseado en el folículo piloso es el principal factor involucrado en la patogénesis de la alopecia androgénica o común. La actividad elevada de 5 α -reductasa 2, que metaboliza la testosterona testicular circulante en dihidrotestosterona en los folículos temporales y vértices genéticamente predispuestos, es el factor más significativo en los hombres. El papel importante de la 5 α -reductasa en la alopecia androgénica o común está respaldado por la ausencia de regresión temporal y calvicie en casos de deficiencia de 5 α -reductasa¹⁸¹⁹. La actividad de 3 β -HSD en pacientes con la alopecia androgénica o común es mayor en los folículos pilosos del cuero cabelludo frontal que en los folículos pilosos del cuero cabelludo occipital²⁰. La disminución de la actividad de la aromatasa (la enzima que convierte la testosterona ovárica circulante en 17 beta-estradiol) que conduce a una concentración local elevada de testosterona parece ser operativa en las mujeres²¹. Como no se ha encontrado una correlación entre el patrón de calvicie y los andrógenos séricos²², es probable que la acción patogénica de los andrógenos esté mediada por la señalización intracelular de las células diana del folículo piloso.

INHIBICION DE 5 ALFA REDUCTASA

La finasterida es un inhibidor de 5 α -reductasa que se une irreversiblemente a 5 α -reductasa y tiene una vida media de 6 a 8 h. Es un inhibidor potente de 5 α -reductasa tipo 2 y tipo 3, y un inhibidor débil de 5 α R tipo I. Se ha informado que mejora la pérdida de cabello de patrón masculino en 3 meses. La ingesta de finasterida ha llevado a una reducción significativa de la dihidrotestosterona en el cuero cabelludo y el suero, aumentos en el recuento de cabello y mejoras en las evaluaciones de la apariencia del cabello por parte de pacientes e investigadores. Además, se han observado aumentos significativos en los niveles séricos de testosterona en pacientes tratados después de 12 y 24 meses.

¹⁴ Hoffmann R, Niiyama S, Huth A, Kissling S, Happle R. 17 α -estradiol induces aromatase activity in intact human anagen hair follicles ex vivo. *Exp Dermatol*. 2002 Aug;11(4):376-80.

¹⁵ Chen WC, Zouboulis CC. Hormones and the pilosebaceous unit. *Dermatoendocrinol*. 2009 Mar;1(2):81-6.

¹⁶ Zouboulis CC. The skin as an endocrine organ. *Dermatoendocrinol*. 2009 Sep;1(5):250-2.

¹⁷ Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res*. 2007 Feb;39(2):85-95.

¹⁸ Trüeb RM. Molecular mechanisms of androgenetic alopecia. *Exp Gerontol*. 2002 Aug-Sep;37(8-9):981-90.

¹⁹ Peterson RE, Imperato-McGinley J, Gautier T, Sturla E. Male pseudohermaphroditism due to steroid 5-alpha-reductase deficiency. *Am J Med*. 1977 Feb;62(2):170-91.

²⁰ Sawaya ME. Steroid chemistry and hormone controls during the hair follicle cycle. *Ann N Y Acad Sci*. 1991 Dec 26;642:376-83.

²¹ Hoffmann R, Happle R. Current understanding of androgenetic alopecia. Part I: etiopathogenesis. *Eur J Dermatol*. 2000 Jun;10(4):319-27.

²² Faydaci G, Bilal E, Necmettin P, Fatih T, Asuman O, Uğur K. Baldness, benign prostate hyperplasia, prostate cancer and androgen levels. *Aging Male*. 2008 Dec;11(4):189-92.

Los estudios de eficacia a largo plazo han demostrado un aumento en el conteo de cabello a los 24 y 48 meses. Las personas que tomaron finasterida mantuvieron su densidad capilar hasta 4 años, mientras que las personas que no tomaron finasterida experimentaron una disminución progresiva de la densidad capilar. La mejora en la calidad de vida también se ha informado con finasterida. La finasterida es más efectiva en el vértice y menos en las áreas fronto-temporales del cuero cabelludo. En los hombres más jóvenes, la finasterida puede ayudar a reducir la pérdida de cabello en todas las áreas del cuero cabelludo en comparación con los hombres mayores. La finasterida puede ser más efectiva en individuos que tienen una mayor densidad de vello corporal que aquellos que no lo hicieron, así como en individuos que mejoraron en el primer año. En un estudio de seguimiento de 10 años, solo el 32% de las personas que no cambiaron o empeoraron en el primer año tuvieron una mejora a los 10 años. Esto sugiere que los pacientes que no muestran mejoría a los 12 meses tienen menos probabilidades de mostrar una mejoría con el uso a largo plazo de finasterida. La eficacia de la finasterida oral en el tratamiento de la pérdida de cabello de patrón femenino (FPHL) es controvertida. Un ensayo controlado aleatorio no mostró una diferencia entre finasterida 1 mg al día versus placebo en mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, esta dosis puede ser insuficiente para las mujeres y un ensayo reciente mostró una mejora en la densidad y el grosor del cabello en 87 pacientes con pérdida de cabello de patrón femenino normoandrogénicas después de un año de seguimiento con 5 mg²³²⁴²⁵.

La dutasterida oral 0,5 mg al día generalmente se tolera bien con una baja incidencia de efectos secundarios sexuales. Es tres veces y 100 veces más potente que la finasterida para inhibir la 5 α -reductasa tipo 2 y el tipo 1, respectivamente. La dutasterida tiene una vida media extremadamente larga (4–5 semanas). Se ha demostrado que la dutasterida 0,5 mg al día aumenta significativamente los recuentos de cabello y tiene una mayor eficacia mediante la autoevaluación individual y la evaluación fotográfica en comparación con el placebo. Un metaanálisis de estudios que compararon dutasterida 0,5 mg con finasterida 1 y 5 mg demostró resultados de eficacia similares, medidos con evaluación fotográfica global, autoevaluación del paciente y recuentos de cabello. Sin embargo, una dosis más alta de dutasterida de 2,5 mg tuvo una eficacia superior a la de finasterida de 5 mg en el tratamiento de alopecia androgenética, con una reducción de la dihidrotestosterona sérica en un 92 frente a un 73% con finasterida. La dihidrotestosterona del cuero cabelludo disminuyó en un 79 y 51% con 2,5 y 0,5 mg de dutasterida, respectivamente, en comparación con 41% con 5 mg de finasterida. No se incluyó en este metaanálisis un estudio (n = 917 hombres) que se publicó en 2014 comparando dutasterida a 0,02, 0,1 o 0,5 mg al día, finasterida 1 mg al día y placebo. A las 24

²³ Stout SM, Stumpf JL. Finasteride treatment of hair loss in women. *Ann Pharmacother*. 2010 Jun;44(6):1090-7.

²⁴ Iamsung W, Leerunyakul K, Suchonwanit P. Finasteride and Its Potential for the Treatment of Female Pattern Hair Loss: Evidence to Date. *Drug Des Devel Ther*. 2020 Mar 2;14:951-959.

²⁵ Yim E, Nole KL, Tosti A. 5 α -Reductase inhibitors in androgenetic alopecia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014 Dec;21(6):493-8.

semanas, dutasterida 0,5 mg tuvo un recuento y un ancho de cabello significativamente más altos, y mejoró el crecimiento del cabello en comparación con finasterida y placebo²⁶²⁷.

Se han realizado varios estudios de plantas y preparaciones hechas de plantas para confirmar su efectividad en el tratamiento de la pérdida de cabello. Las plantas con el efecto más basado en la evidencia contra la alopecia son Curcuma aeruginosa, Serenoa repens, Cucurbita pepo, Trifolium pratense, Panax ginseng, Camellia sinensis, Rosmarinus officinalis, Vitis vinifera) y Glycyrrhiza glabra. El mecanismo de acción asumido es predominantemente la inhibición de la 5 α -reductasa, con un mayor soporte nutricional y la circulación sanguínea del cuero cabelludo también. El extracto de Serenoa repens es el más popular entre los inhibidores de 5 alfa reductasa derivados botánicamente defendido como una alternativa "más segura" a la finasterida. Se utiliza un extracto de las bayas de la palma enana americana (también llamada Serenoa repens, Serenoa serrulata o Sabal serrulata). La planta es originaria de las Indias Occidentales y se cultiva en abundancia en la costa atlántica sureste de América del Norte. Es un árbol alto de 6 a 10 pies con una corona de hojas en forma de espina dispuestas como un abanico. Las bayas son de forma oblonga y de color granate. El extracto purificado de estas bayas es fácilmente disponible, contiene 85-90% de ácidos grasos y esteroides, con una gran cantidad de carotenoides, lipasas, taninos, azúcares y ácidos grasos como el ácido caprílico, ácido palmítico, ácido oleico y beta-sitosterol. Se ha afirmado que la combinación del extracto liposterólico de la palma enana americana y el beta-sitosterol mejoran la alopecia androgenética. Se cree que el mecanismo de acción es similar a la finasterida, es decir, el bloqueo de 5 alfa reductasa. Además, se cree que la Serenoa repens disminuye la absorción de dihidrotestosterona por el folículo piloso y disminuye la unión de la dihidrotestosterona a los receptores androgénicos. El objetivo de un estudio abierto fue determinar la efectividad de Serenoa repens en el tratamiento de la alopecia androgenética masculina, comparando sus resultados con la finasterida. Para este propósito, inscribieron a 100 pacientes masculinos con alopecia androgenética masculina de diagnóstico leve a moderado, clínicamente. Un grupo recibió Serenoa repens 320 mg todos los días durante 24 meses, mientras que el otro recibió 1 mg de finasterida todos los días durante el mismo período. Para evaluar la eficacia de los tratamientos, se utilizó un índice de puntuación basado en la comparación de las fotos globales tomadas al principio (T0) y al final (T24) del tratamiento. Los resultados mostraron que la Serenoa repens podría conducir a una mejora de la alopecia androgenética, mientras que la finasterida confirmó su eficacia. También observaron clínicamente que la finasterida actúa tanto en el área frontal como en el vértice, mientras que Serenoa actúa predominantemente en el vértice. El objetivo de otro estudio fue evaluar inhibidores de 5 α -reductasa derivados del extracto liposterólico de Serenoa repens en el tratamiento de alopecia androgenética. Se incluyeron en este estudio hombres entre 23 y 64 años, con buena salud, con alopecia androgenética de leve a moderada. Los resultados de este estudio mostraron una respuesta altamente positiva al tratamiento. El informe de evaluación del personal de investigación cegado

²⁶ Gupta AK, Charrette A. The efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors in androgenetic alopecia: a network meta-analysis and benefit-risk assessment of finasteride and dutasteride. J Dermatolog Treat. 2014 Apr;25(2):156-61.

²⁷ Olsen EA, Hordinsky M, Whiting D, Stough D, Hobbs S, Ellis ML, Wilson T, Rittmaster RS; Dutasteride Alopecia Research Team. The importance of dual 5 α -reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride versus finasteride. J Am Acad Dermatol. 2006 Dec;55(6):1014-23.

mostró que el 60% de (6/10) sujetos del estudio que recibieron la formulación del estudio activo se calificaron como mejorados en la visita final²⁸²⁹³⁰³¹³²³³³⁴³⁵³⁶.

La alopecia androgenética se caracteriza por la miniaturización estructural del cabello sensible a los andrógenos en individuos susceptibles y se define anatómicamente dentro de un patrón dado del cuero cabelludo. Bioquímicamente, un factor que contribuye a este trastorno es la conversión de testosterona en dihidrotestosterona a través de la enzima 5-alfa reductasa (5AR). Este metabolismo también es clave para el inicio y la progresión de la hiperplasia prostática benigna. Además, también se ha demostrado que la alopecia androgenética responde a fármacos y agentes utilizados para tratar la hiperplasia benigna de próstata. Una revisión de estudios en animales y humanos para el manejo de la hiperplasia prostática benigna con productos naturales nos da una perspectiva de nuevos agentes farmacológicos. Según los estudios, algunos de los componentes sustanciales efectivos de las plantas en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata son la enoteína B, icaritina, xantohumol, diarilheptanoide, 2,6,4'-trihidroxi-4-metoxibenzofenona, emodina, ácidos grasos, ácido atrarico, n -butilbencenosulfonamida, curbicina, theaflavin-3,30-digallato, penta-O-galloil-bD-glucosa, licopeno, sinalbina, β -sitosterol, secoisolariciresinol diglucósido, genisteína, apigenina, baicaleína y daidzeína. Además, *Serenoa repens*, *Pygeum africanum*, *Curcubita pepo* y *Urtica dioica* son las plantas más prevalentes utilizadas para tratar la hiperplasia benigna de próstata. *Serenoa repens* en estudios en humanos mostró una eficacia equivalente a la tamsulosina y, en combinación con *Urtica dioica*, reveló efectos iguales a finasterida con menos efectos secundarios. Así pues, existen numerosas plantas que tienen una influencia beneficiosa sobre la hiperplasia benigna de próstata, aunque los mecanismos de acción en algunas plantas aún no se conocen bien. Los ingredientes activos de algunas de estas plantas son conocidos y pueden usarse como componentes principales para el desarrollo de nuevos medicamentos efectivos y seguros. Junto con los bloqueadores α y los inhibidores de la 5 α -reductasa, el extracto de la palma enana americana, *Serenoa repens*, es sin duda el más utilizado en la hiperplasia benigna de próstata y los estudios

-
- ²⁸ Dhariwala MY, Ravikumar P. An overview of herbal alternatives in androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol*. 2019 Aug;18(4):966-975.
- ²⁹ Rossi A, Mari E, Scarno M, Garelli V, Maxia C, Scali E, Iorio A, Carlesimo M. Comparative effectiveness of finasteride vs *Serenoa repens* in male androgenetic alopecia: a two-year study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012 Oct-Dec;25(4):1167-73.
- ³⁰ Herman A, Herman AP. Mechanism of action of herbs and their active constituents used in hair loss treatment. *Fitoterapia*. 2016 Oct;114:18-25.
- ³¹ Prager N, Bickett K, French N, Marcovici G. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the effectiveness of botanically derived inhibitors of 5-alpha-reductase in the treatment of androgenetic alopecia. *J Altern Complement Med*. 2002 Apr;8(2):143-52.
- ³² Murugusundram S. *Serenoa Repens*: Does It have Any Role in the Management of Androgenetic Alopecia? *J Cutan Aesthet Surg*. 2009 Jan;2(1):31-2.
- ³³ Rondanelli M, Perna S, Peroni G, Guido D. A bibliometric study of scientific literature in Scopus on botanicals for treatment of androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol*. 2016 Jun;15(2):120-30.
- ³⁴ Zhu HL, Gao YH, Yang JQ, Li JB, Gao J. *Serenoa repens* extracts promote hair regeneration and repair of hair loss mouse models by activating TGF- β and mitochondrial signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Jun;22(12):4000-4008.
- ³⁵ Zgonc Škulj A, Poljšak N, Kočevar Glavač N, Kreft S. Herbal preparations for the treatment of hair loss. *Arch Dermatol Res*. 2019 Nov 3.
- ³⁶ York K, Meah N, Bhojru B, Sinclair R. Treatment review for male pattern hair-loss. *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Feb 17:1-10.

clínicos comparativos y controlados con placebo de *Serenoa repens* indican su eficacia para la hiperplasia benigna de próstata. Se han propuesto numerosos mecanismos de acción, incluida una acción antiandrogénica, un efecto antiinflamatorio y una influencia antiproliferativa a través de la inhibición de los factores de crecimiento³⁷³⁸.

ÁCIDOS GRASOS EN SERENOA REPENS

El supuesto mecanismo de acción de *Serenoa repens* es la inhibición de la 5 α -reductasa, la enzima que convierte la testosterona en el andrógeno dihidrotestosterona más potente³⁹⁴⁰⁴¹⁴²⁴³⁴⁴⁴⁵. Los estudios que han encontrado que la administración o el tratamiento con *Serenoa repens* redujeron la acción de los andrógenos respaldan esta creencia⁴⁶⁴⁷⁴⁸⁴⁹. Los componentes bioactivos de *Serenoa repens* son los ácidos grasos y los fitoesteres. Los extractos de *Serenoa repens* consisten principalmente en ácidos grasos (90%), únicos en comparación con otros extractos y aceites

³⁷ Azimi H, Khakshur AA, Aghdasi I, Fallah-Tafti M, Abdollahi M. A review of animal and human studies for management of benign prostatic hyperplasia with natural products: perspective of new pharmacological agents. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2012 Jun;11(3):207-21.

³⁸ Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol*. 2004 Nov;172(5 Pt 1):1792-9.

³⁹ Bayne C.W., Ross M., Donnelly F., Habib F.K. The selectivity and specificity of the actions of the lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on the prostate. *J. Urol*. 2000;164:876–881.

⁴⁰ Anderson M.L. A preliminary investigation of the enzymatic inhibition of 5 α -reduction and growth of prostatic carcinoma cell line LNCap-FGC by natural astaxanthin and Saw Palmetto lipid extract in vitro. *J. Herbal Pharmacother*. 2005;5:17–26.

⁴¹ Pais P. Potency of a novel saw palmetto ethanol extract, SPET-085, for inhibition of 5 α -reductase II. *Adv. Ther*. 2010;27:555–563.

⁴² Bayne C.W., Donnelly F., Ross M., Habib F.K. *Serenoa repens* (Permixon): A 5 α -reductase types I and II inhibitor—New evidence in a coculture model of BPH. *Prostate*. 1999;40:232–241.

⁴³ Jain R, De-Eknamkul W. Potential targets in the discovery of new hair growth promoters for androgenic alopecia. *Expert Opin Ther Targets*. 2014 Jul;18(7):787-806.

⁴⁴ Habib F.K., Ross M., Ho C.K.H., Lyons V., Chapman K. *Serenoa repens* (permixon) inhibits the 5 α -reductase activity of human prostate cancer cell lines without interfering with PSA expression. *Int. J. Cancer*. 2005;114:190–194.

⁴⁵ Iehlé C, Délos S, Guirou O, Tate R, Raynaud JP, Martin PM. Human prostatic steroid 5 α -reductase isoforms—A comparative study of selective inhibitors. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 1995;54:273–279.

⁴⁶ Talpur N., Echard B., Bagchi D., Bagchi M., Preuss H.G. Comparison of Saw Palmetto (extract and whole berry) and Cernitin on prostate growth in rats. *Mol. Cell. Biochem*. 2003;250:21–26.

⁴⁷ Wadsworth T.L., Worstell T.R., Greenberg N.M., Roselli C.E. Effects of dietary saw palmetto on the prostate of transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model (TRAMP) *Prostate*. 2007;67:661–673.

⁴⁸ Carbajal D., Molina V., Mas R., Arruzazabala M.L. Therapeutic effect of D-004, a lipid extract from *Roystonea regia* fruits, on prostate hyperplasia induced in rats. *Drugs Exp. Clin. Res*. 2005;31:193–197.

⁴⁹ Van Coppenolle F., Le Bourhis X., Carpentier F., Delaby G., Cousse H., Raynaud J.P., Dupouy J.P., Prevarskaya N. Pharmacological effects of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on rat prostate hyperplasia induced by hyperprolactinemia: Comparison with finasteride. *Prostate*. 2000;43:49–58.

vegetales y de nueces⁵⁰, ya que son una rica fuente de laurato de ácidos grasos saturados de cadena media (12: 0) y miristato (14: 0)⁵¹.

Varios estudios sugieren que los ácidos grasos en los extractos de *Serenoa repens* son responsables de su capacidad para inhibir la 5 α -reductasa, pero qué ácido (s) graso (s) es responsable (s) de la inhibición varía. Algunas investigaciones sugieren que los fitosteroles (β -sitosterol, campesterol, estigmasterol) inhiben la 5 α -reductasa, el crecimiento de células / tumores de cáncer de próstata y / o síntomas de hiperplasia benigna de próstata, sin embargo, estos fitosteroles no son exclusivos de los extractos de *Serenoa repens* por lo que se especula que la combinación de ácidos grasos, fitosteroles y otros componentes bioactivos puede ser responsable de los efectos beneficiosos reportados por los suplementos de *Serenoa repens*⁵²⁵³⁵⁴⁵⁵⁵⁶⁵⁷⁵⁸⁵⁹⁶⁰⁶¹.

Un estudio sobre macacos rhesus cautivos con pérdida de cabello estudió el tratamiento con ácidos grasos comprobando si se asoció con una disminución de la alopecia y el comportamiento de autocuidado. Se demostró que los ácidos grasos pueden ser un tratamiento viable para la alopecia en algunos primates cautivos⁶².

⁵⁰ <http://ndb.nal.usda.gov/>

⁵¹ Schantz M.M., Bedner M., Long S.E., Molloy J.L., Murphy K.E., Porter B.J., Putzbach K., Rimmer C.A., Sander L.C., Sharpless K.E., et al. Development of saw palmetto (*Serenoa repens*) fruit and extract standard reference materials. *Anal. Bioanal. Chem.* 2008;392:427–438.

⁵² Niederprum H.J., Schweikert H.U., Thuroff J.W., Zanker K.S. Inhibition of steroid 5 α -reductase activity by aliphatic fatty acids. Candidates for chemoprevention of prostate cancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1995;768:227–230.

⁵³ Berges R.R., Windeler J., Senge T., Aeikens B., Trampisch H.J., β -Sitosterol Study Group Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of β -sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. *Lancet.* 1995;345:1529–1532.

⁵⁴ Abe M., Ito Y., Yunzul L., Oki Fujino T., Yamada S., Oyunzul L. Pharmacologically relevant receptor binding characteristics and 5 α -reductase inhibitory activity of free fatty acids contained in saw palmetto extract. *Biol. Pharm. Bull.* 2009;32:646–650.

⁵⁵ Abe M., Ito Y., Suzuki A., Onoue S., Noguchi H., Yamada S. Isolation and pharmacological characterization of fatty acids from saw palmetto extract. *Anal. Sci.* 2009;25:553–557.

⁵⁶ Von Holtz R.L., Fink C.S., Awad A.B. β -Sitosterol activates the sphingomyelin cycle and induces apoptosis in LNCaP human prostate cancer cells. *Nutr. Cancer.* 1998;32:8–12.

⁵⁷ Awad A.B., Williams H., Kim U., Fink C.S. In vitro and in vivo (SCID mice) effects of phytosterols on the growth and dissemination of human prostate cancer PC-3 cells. *Eur. J. Cancer Prev.* 2001;10:507–513.

⁵⁸ Scholtysek C., Krukiewicz A., Alonso J., Sharma K., Sharma P., Goldmann W. Characterizing components of the Saw Palmetto Berry Extract (SPBE) on prostate cancer cell growth and traction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009;379:795–798.

⁵⁹ Weisser H., Tunn S., Behnke B., Krieg M. Effects of the sabal serrulata extract IDS 89 and its subfractions on 5 α -reductase activity in human benign prostatic hyperplasia. *Prostate.* 1996;28:300–306.

⁶⁰ Raynaud J., Cousse H., Martin P. Inhibition of type 1 and type 2 5 α -reductase activity by free fatty acids, active ingredients of Permixon. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2002;82:233–239.

⁶¹ Liang T., Liao S. Growth suppression of hamster flank organs by topical application of gamma-linolenic and other fatty acid inhibitors of 5 α -reductase. *J. Investig. Dermatol.* 1997;109:152–157.

⁶² Hamel AF, Menard MT, Novak MA. Fatty acid supplements improve hair coat condition in rhesus macaques. *J Med Primatol.* 2017 Oct;46(5):248-251.

El extracto de *Serenoa repens* disminuyó la hiperplasia de próstata inducida por testosterona en ratas y la progresión del cáncer de próstata en ratones TRAMP. Varios estudios han encontrado que los suplementos de *Serenoa repens* mejoran los síntomas del tracto urinario inferior en hombres que padecen hiperplasia benigna de próstata. Sin embargo, los dos ensayos clínicos sobre hiperplasia benigna de próstata más grandes y de mayor calidad no lograron encontrar un beneficio de la suplementación, lo que llevó a una revisión sistemática de la literatura para concluir que la suplementación con *Serenoa repens* no proporciona ningún beneficio⁶³⁶⁴⁶⁵. Aunque los problemas metodológicos o las distinciones pueden ser responsables de estos hallazgos conflictivos, también es posible que las diferencias en los perfiles de nutrientes de los suplementos de *Serenoa repens* utilizados en los estudios influyeron en los resultados. En apoyo de esta posibilidad, los diferentes suplementos de *Serenoa repens* mostraron una eficacia variada en la inhibición de la actividad de la 5 α -reductasa y la proliferación celular del cáncer de próstata. Además, Wolsko et al. encontraron que solo 6/26 (26%) de los ensayos aleatorios controlados de *Serenoa repens* publicados informaron haber realizado análisis cuantitativos sobre el extracto utilizado. Esto es importante porque se ha encontrado que el contenido de ácidos grasos de los suplementos de *Serenoa repens* es de -97% a + 140% de las dosis indicadas, y un estudio separado encontró que los suplementos significan porcentajes de ácidos grasos libres que van del 40,7% al 80,7%⁶⁶⁶⁷⁶⁸⁶⁹⁷⁰.

Otros estudios también han medido el contenido de ácidos grasos o fitosterol de la *Serenoa repens*, pero a pesar de las diferencias reportadas en el contenido de esos componentes en los suplementos de *Serenoa repens*, muy pocos han caracterizado los contenidos de ácidos grasos y fitosterol de los

⁶³ Barry M., Meleth S., Lee J., Kreder K., Avins A., Nickel J.C., Roehrborn C., Crawford E.D., Foster H., Kaplan S., et al. Effect of increasing doses of saw palmetto extract on lower urinary tract symptoms: A randomized trial. *J. Am. Med. Assoc.* 2011;306:1344–1351.

⁶⁴ MacDonald R., Tacklind J., Rutks I., Wilt T. *Serenoa repens* monotherapy for benign prostatic hyperplasia (BPH): An updated Cochrane systematic review. *BJU Int.* 2012;109:1756–1761.

⁶⁵ Bent S., Kane C., Shinohara K., Neuhaus J., Hudes E., Goldberg H., Avins A. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N. Engl. J. Med.* 2006;354:557–566.

⁶⁶ Scaglione F., Lucini V., Pannacci M., Dugnani S., Leone C. Comparison of the potency of 10 different brands of *Serenoa repens* extracts. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2012;16:569–574.

⁶⁷ Feifer A.H., Fleshner N.E., Klotz L. Analytical accuracy and reliability of commonly used nutritional supplements in prostate disease. *J. Urol.* 2002;168:150–154.

⁶⁸ Habib F.K., Wyllie M.G. Not all brands are created equal: A comparison of selected components of different brands of *Serenoa repens* extract. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2004;7:195–200.

⁶⁹ Wolsko P.M., Solondz D.K., Phillips R.S., Schachter S.C., Eisenberg D.M. Lack of herbal supplement characterization in published randomized controlled trials. *Am. J. Med.* 2005;118:1087–1093.

⁷⁰ Scaglione F., Lucini V., Pannacci M., Caronno A., Leone C. Comparison of the potency of different brands of *Serenoa repens* extract on 5 α -reductase types I and II in prostatic co-cultured epithelial and fibroblast cells. *Pharmacology.* 2008;82:270–275.

suplementos disponibles comercialmente o ha comparado diferentes categorías de suplementos⁷¹⁷²⁷³⁷⁴⁷⁵.

Un interesante estudio⁷⁶ encontró una gran variabilidad en las cantidades y porcentajes de ácidos grasos y fitosterol totales e individuales en 20 suplementos comerciales de *Serenoa repens*. También hubo una gran variabilidad en las cantidades y porcentajes de ácidos grasos y fitosterol totales e individuales entre las cuatro categorías diferentes de suplementos de *Serenoa repens*. En general, descubrieron que los suplementos líquidos contenían las cantidades más altas de ácidos grasos y fitosterol, seguidos de los suplementos de polvo, bayas secas y tintura. Sus hallazgos sugieren que los suplementos líquidos de *Serenoa repens* son la mejor opción para las personas que desean tomar un suplemento que tenga la mayor concentración de ácidos grasos y fitosteroles⁷⁷⁷⁸.

Numerosas plantas han demostrado mejorar el crecimiento incontrolado de la glándula prostática y mejorar los síntomas del tracto urinario asociados con la hiperplasia prostática benigna. Los componentes principales de esas plantas fueron el ácido láurico y el ácido mirístico. Un estudio investigó si el ácido láurico o el ácido mirístico previenen la hiperplasia prostática inducida por testosterona en ratas. Las ratas se dividieron en ratas de control negativo e hiperplasia prostática inducida por testosterona (control positivo, dosis baja tratada con ácido láurico, dosis alta tratada con ácido láurico, dosis baja tratada con ácido mirístico, dosis alta tratada con ácido mirístico, tratada con finasterida). El uso de testosterona y el tratamiento farmacológico se llevaron a cabo durante 14 días. Se registraron los pesos corporales antes y después del tratamiento. El día 15 se sacrificaron las ratas, se pesaron las próstatas y se realizaron estudios histopatológicos. El tratamiento con ácido láurico / ácido mirístico mostró una inhibición significativa del agrandamiento de la próstata y la protección de la histoarquitectura de la próstata en comparación con el grupo de control positivo. En

⁷¹ Sorenson W.R., Sullivan D. Determination of campesterol, stigmasterol, and β -sitosterol in saw palmetto raw materials and dietary supplements by gas chromatography: Collaborative study. *J. AOAC Int.* 2007;90:670–678.

⁷² Ganzera M., Croom E.M., Khan I.A. Determination of the Fatty Acid content of pumpkin seed, pygeum, and saw palmetto. *J. Med. Food.* 1999;2:21–27.

⁷³ Sorenson W.R., Sullivan D. Determination of campesterol, stigmasterol, and β -sitosterol in saw palmetto raw materials and dietary supplements by gas chromatography: Single-laboratory validation. *J. AOAC Int.* 2006;89:22–34.

⁷⁴ Catchpole O.J., Perry N.B., da Silva B.M.T., Grey J.B., Smallfield B.M. Supercritical extraction of herbs I: Saw Palmetto, St John's Wort, Kava Root, and Echinacea. *J. Supercrit. Fluids.* 2002;22:129–138.

⁷⁵ Priestap H., Houle P., Bennett B. Fatty acid composition of fruits of two forms of *Serenoa repens*. *Chem. Nat. Compd.* 2011;47:511–514.

⁷⁶ Penugonda K, Lindshield BL. Fatty acid and phytosterol content of commercial saw palmetto supplements. *Nutrients.* 2013 Sep 13;5(9):3617-33.

⁷⁷ Perini M, Paolini M, Camin F, Appendino G, Vitulo F, De Combarieu E, Sardone N, Martinelli EM, Pace R. Combined use of isotopic fingerprint and metabolomics analysis for the authentication of saw palmetto (*Serenoa repens*) extracts. *Fitoterapia.* 2018 Jun;127:15-19.

⁷⁸ Perini M, Paolini M, Pace R, Camin F. The use of stable isotope ratio analysis to characterise saw palmetto (*Serenoa Repens*) extract. *Food Chem.* 2019 Feb 15;274:26-34.

conclusión, el estudio mostró que el ácido láurico / ácido mirístico redujo el aumento del peso de la próstata⁷⁹.

La inhibición de la 5 α -reductasa in vitro por extractos lipofílicos de frutos de *Sabal serrulata* se debe por completo al contenido de ácidos grasos libres. Un estudio revisó las relaciones de actividad de inhibición de estructura de la acción de los ácidos grasos libres sobre la enzima 5 α -reductasa, e investigaron las influencias de la longitud de la cadena, la esterificación, el grado de saturación y la oxidación de los ácidos grasos sobre esa actividad de inhibición. Para la inhibición de 5 α -reductasa por los ácidos grasos se requiere un grupo final fuertemente polar y un esqueleto molecular que permita interacciones no polares con la enzima⁸⁰.

Se sabe que los tumores prostáticos progresan a estados terminales resistentes a la terapia hormonal. En esta etapa, no hay agentes quimioterapéuticos que afecten el resultado clínico. Un inductor eficaz de muerte celular para estas células de próstata puede ser un candidato como agente antitumoral atractivo. Los extractos de *Serenoa repens* se han utilizado para mejorar el estado de las enfermedades prostáticas y se ha intentado identificar el componente efectivo del extracto. La viabilidad celular se examinó en células LNCaP, un modelo in vitro para tumor prostático resistente a terapia hormonal. Un estudio encontró que la exposición del extracto de *Serenoa repens* resultó en la muerte celular de las células LNCaP. También se identificó el ácido miristoleico como uno de los componentes citotóxicos en el extracto. La muerte celular exhibió una morfología nuclear apoptótica y necrótica según lo determinado por la tinción Hoechst 33342. La muerte celular también se asoció parcialmente con la activación de caspasa. Se demostró que el extracto de *Serenoa repens* y el ácido miristoleico induce la muerte celular mixta de apoptosis y necrosis en las células LNCaP. Estos resultados sugieren que el extracto y el ácido miristoleico pueden desarrollar nuevas herramientas atractivas para el tratamiento del cáncer de próstata⁸¹.

Otro estudio mostró que la 5 α -reductasa derivada del hígado fresco de rata fue inhibida por ciertos ácidos grasos libres alifáticos. Se estudiaron las influencias de la longitud de la cadena, la insaturación, la oxidación y la esterificación en la potencia para inhibir la actividad de la 5 α -reductasa. Entre los ácidos grasos que probaron, los ácidos grasos saturados inhibidores tenían cadenas C12-C16, y la presencia de un enlace C=C aumentó la actividad inhibidora. La esterificación y los compuestos hidroxilados fueron totalmente inactivos. Finalmente, probaron el efecto de proliferación celular del cáncer de próstata de los ácidos grasos libres. De acuerdo con los resultados del ensayo de 5 α -reductasa, los ácidos grasos saturados con una cadena C12 (ácido láurico) y los ácidos grasos insaturados (ácido oleico y ácido α -linolénico) mostraron un efecto inhibidor de la proliferación en el carcinoma de células de los ganglios linfáticos de la próstata (LNCaP). Al mismo tiempo, la expresión de ARNm de antígeno prostático específico de la testosterona (PSA) fue regulada negativamente. Estos resultados sugirieron que los ácidos grasos

⁷⁹ Veeresh Babu SV, Veeresh B, Patil AA, Warke YB. Lauric acid and myristic acid prevent testosterone induced prostatic hyperplasia in rats. *Eur J Pharmacol.* 2010 Jan 25;626(2-3):262-5.

⁸⁰ Niederprüm HJ, Schweikert HU, Zänker KS. Testosterone 5 α -reductase inhibition by free fatty acids from *Sabal serrulata* fruits. *Phytomedicine.* 1994 Sep;1(2):127-33.

⁸¹ Iguchi K, Okumura N, Usui S, Sajiki H, Hirota K, Hirano K. Myristoleic acid, a cytotoxic component in the extract from *Serenoa repens*, induces apoptosis and necrosis in human prostatic LNCaP cells. *Prostate.* 2001 Apr;47(1):59-65.

con actividad inhibitoria de la 5 alfa-reductasa bloquean la conversión de testosterona a 5-dihidrotestosterona (DHT) y luego inhiben la proliferación de las células de cáncer de próstata⁸².

La inhibición de la 5alfa-reductasa in vitro por extractos lipofílicos de frutos de Sabal serrulata efectivos en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna se debe por completo al contenido de ácidos grasos libres. Para descubrir las relaciones de la actividad de inhibición de la estructura de la acción de los ácidos grasos libres sobre la enzima, se investigaron las influencias de la longitud de la cadena, la esterificación, el grado de saturación y la oxidación sobre la actividad de inhibición de la 5alfa-reductasa por los ácidos grasos. Para la inhibición de la 5alfa-reductasa por tipo de ácido graso se requiere un grupo final fuertemente polar y un esqueleto molecular que permita interacciones no polares con la enzima. Así pues, la actividad de 5alfa-reductasa en el tejido prostático puede verse influenciada por el entorno lipídico⁸³.

En un estudio se investigó si una combinación de ácido láurico y mirístico mejoraba la hiperplasia benigna de próstata en un modelo inducido por propionato de testosterona en ratas. Se indujo la hiperplasia benigna de próstata en las ratas con una inyección subcutánea de testosterona (3 mg / kg) y se administró una combinación de diferentes dosis de ácidos láurico y mirístico todos los días consecutivos durante 4 semanas. La combinación de ácido láurico y mirístico condujo a reducciones significativas en el peso de la próstata y los niveles de dihidrotestosterona en el suero y la próstata. Por lo tanto, la combinación de ácido láurico y ácido mirístico fue efectiva para reducir la hiperplasia benigna de próstata inducida por testosterona en un modelo de rata, y puede ser útil para el tratamiento clínico de pacientes con hiperplasia benigna de próstata⁸⁴.

El papel de los ácidos grasos en la dieta en las enfermedades prostáticas benignas y malignas se investigó comparando el valor de la composición de los ácidos grasos en suero en los controles normales y los pacientes con cáncer de próstata e hiperplasia prostática benigna. Además, para estimar una posible asociación entre el riesgo de cáncer de próstata y los PUFA, se compararon las proporciones de composición de los ácidos grasos omega-3, omega-6 y omega-3 / omega-6 entre estos grupos. Se obtuvieron muestras de suero de 24 pacientes con hiperplasia prostática benigna, 19 pacientes con cáncer de próstata y de 21 sujetos varones normales de la misma edad. La concentración sérica de 21 ácidos grasos se determinó mediante cromatografía de gases / espectrometría de masas. Los valores proporcionales de los grupos de ácidos grasos saturados no mostraron diferencias específicas entre los sujetos control y los pacientes. En los ácidos grasos poliinsaturados encontraron que el nivel de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 disminuyó significativamente en pacientes con cáncer de próstata e hiperplasia prostática benigna y que el nivel de PUFA omega-6 aumentó en el cáncer de próstata solamente. La proporción de PUFA omega-3 / omega-6 disminuyó en el siguiente orden de normal, hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata. Se propuso que el nivel de composición modificado de los PUFA, incluidos los PUFA omega-3 y omega-6, tiene cierta relación con ambas enfermedades prostáticas. Por lo tanto, la

⁸² Liu J, Shimizu K, Kondo R. Anti-androgenic activity of fatty acids. Chem Biodivers. 2009 Apr;6(4):503-12.

⁸³ Niederprüm HJ, Schweikert HU, Zänker KS. Testosterone 5 α -reductase inhibition by free fatty acids from Sabal serrulata fruits. Phytomedicine. 1994 Sep;1(2):127-33.

⁸⁴ Patil AA, Veeresh B, Yadav A. Combination of lauric acid and myristic acid prevents benign prostatic hyperplasia (BPH) symptoms in animal model. Afr J Pharm Pharmacol received 15 December, 2012 and accepted 20 January, 2016.

proporción de PUFA omega-3 / omega-6 también puede tener una asociación importante con el estado benigno y maligno de la enfermedad prostática⁸⁵.

NUEVO VR6 DEFINITIVE HAIR PREMIUM

El nuevo VR6 DEFINITIVE HAIR PREMIUM es un complemento alimenticio anticaída capilar cuyos ingredientes son: L-cistina, agente de recubrimiento (gelatina), estabilizante (celulosa microcristalina), aceite de semilla de palma fraccionado, extracto de fruto de Cucurbita pepo L., extracto de partes aéreas de Epilobium angustifolium L., extracto de fruto de Capsicum annum L., extracto de corteza de Quercus robur, extracto de fruto de Vaccinium myrtillus L., extracto de fruto de Glycine max L. (Merrill), extracto de hoja de Vitis vinifera L., aceite de canola fraccionado, fumarato ferroso, D-pantotenato de calcio (vitamina B5), óxido de zinc, acetato de D-alfa tocoferilo (vitamina E) , Clorhidrato de Piridoxina (Vitamina B6), Gluconato de Cobre, Antiaglomerantes (Estearato de Magnesio, Sílice Coloidal), Aceite de Nuez de Coco Fraccionado, Aceite de Soja Refinado, D-Biotina.

Su aporte diario (2 cápsulas) es: 350 mg L-Cistina, 100 mg Extracto de Cucurbita pepo L., 80 mg Extracto de Epilobium angustifolium L., 50 mg Extracto de Capsicum annum, 50 mg Extracto de Quercus robur L., 30 mg Extracto de Vaccinium myrtillus L., 25 mg de isoflavonas (Extracto seco de Glycine max (L.) Merrill), 20 mg de extracto de Vitis vinifera, 16 mg Hierro (Fumarato ferroso) (114% VRN), 10 mg Zinc (Óxido de zinc) (100% VRN), 1 mg Cobre (Gluconato de Cobre) (100 % VRN), 10 mg de vitamina B5 (D-pantotenato de calcio) (167 % VRN); 7 mg de vitamina E (acetato de d-alfa tocoferilo) (58 % VRN), 2 mg de vitamina B6 (clorhidrato de piridoxina) (143 % VRN), 75 µg de vitamina B8 (D-biotina) (150 % VRN).

La composición es resumida en la siguiente tabla.

Nutriente	U	CDR	Premium	
Biotina	mcg	50,00	75,00	150,00%
Capsicum annum L.	mg		50,00	
Cistina	mg		350,00	
Cobre	mg	1,00	1,00	100,00%
Cucurbita pepo L.	mg		100,00	
Epilobium angustifolium L.	mg		80,00	
Hierro	mg	14,00	16,00	114,29%
Isoflavonas de Soja	mg		25,00	
Magnesio	mg	375,00	60,00	16,00%
Pantoténico	mg	6,00	10,00	166,67%
Quercus robur L.	mg		50,00	
Serenoa Repens (W. Bartram) Small	mg		200,00	
Vaccinium myrtillus L	mg		30,00	
Vitamina B6	mg	1,40	2,00	142,86%
Vitamina E	mg	12,00	7,00	58,33%

⁸⁵ Yang YJ, Lee SH, Hong SJ, Chung BC. Comparison of fatty acid profiles in the serum of patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. Clin Biochem. 1999 Aug;32(6):405-9.

Vitis vinifera L.	mg		20,00	
Zinc	mg	10,00	10,00	100,00%

SR6 OIL

Fruto de las labores de I+D+i de CNCE Innovación hemos desarrollado y patentado una mezcla de ácidos grasos con eficacia mejorada y expresión génica inhibida de SRD5A2 y SRD5A3 para el tratamiento o prevención de la caída del cabello y la alopecia, en particular con dosis más bajas y baja toxicidad. Además, esta invención también se refiere al proceso para obtener dichas mezclas y composición de ácidos grasos y a un método para el tratamiento y/o prevención de la alopecia androgenética (AGA) que emplea dichas composiciones.

Se sabe que los extractos de *Serenoa repens* son eficaces en el tratamiento de la alopecia porque inhiben ambos tipos de 5- α reductasa.

El papel de las mezclas de ácidos grasos en una composición cosmética para el tratamiento y la prevención de la caída del cabello y para reducir el impacto de la testosterona se investigó en FR2841101⁸⁶ a partir de composiciones cosméticas que comprenden taurina, hipotaurina y mezclas de ácidos grasos esenciales poliinsaturados n-6 y n-3 de entre 18-22 átomos de carbono.

El documento EP16237408A1⁸⁷ describe una composición farmacéutica obtenida de los frutos verdes o maduros de *Roystonea regia*, que contiene una mezcla de ácidos grasos, incluidos caprílico (C8:0), cáprico (C10:0), láurico (C12:0), mirístico (C14:0), palmítico (C16:0), palmitoleico (C16:1), esteárico (C18:0) y oleico (C18:1) y mezclas con sus ésteres. Se ensayó el efecto de dichas composiciones y extractos en el tratamiento de la hiperplasia benigna prostática y el crecimiento del pelo en ratones y ratas. Sin embargo, dichas composiciones de ácidos grasos se obtienen por extracción de los ácidos grasos de la planta utilizando un disolvente orgánico proporcionando rendimientos muy bajos.

Posteriormente, EP 2964326 B1⁸⁸ reportó composiciones de cremas grasas que comprenden ácidos grasos derivados de la joroba de camello, comprendiendo ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido místico u omega 3, 6 o 9, para estimular el crecimiento del cabello, si bien no dice nada sobre la cantidad de ácidos grasos utilizados teniendo, además, la desventaja de que la grasa de joroba de camello no está fácilmente disponible.

A pesar de que se han realizado algunos avances en los últimos años, existe una necesidad constante de una composición adecuada para el tratamiento o la prevención de la caída del cabello y la alopecia con una eficacia mejorada y una expresión génica inhibida de SRD5A2 y SRD5A3, en particular con dosis más bajas y baja toxicidad. Además, existe la necesidad de desarrollar un proceso industrialmente viable, más económico y respetuoso con el medio ambiente para la

⁸⁶ <https://patents.google.com/patent/FR2841101A1/en>

⁸⁷ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/patent/EP-1623740-B1>

⁸⁸ https://www.rvo.nl/sites/default/files/octrooiportal/2019/07/Hoofdblad_IE_3019_24_juli_2019.pdf

preparación de composiciones farmacéuticas adecuadas para tratar o prevenir la alopecia y/o la caída del cabello.

Con base en los datos anteriores, hemos diseñado una mezcla de aceites capaz de mimetizar la composición de ácidos grasos de un extracto de *Serenoa repens*.

	Sabal extr. lip. L.0000000577	Sabal extr. lip. L. 0000000703	25/11/2019 Mix CNCE 480/2019	27/01/2020 Mix CNCE 18/2020
Ácidos grasos totales (85,0 - 95,0%)	93,20%	91,90%		
Caproico	1,90%	1,80%		
Caprílico	2,30%	2,30%	3,07%	3,14%
Cáprico	2,70%	2,60%	2,73%	2,82%
Láurico	28,40%	28,80%	33,87%	34,72%
Mirístico	11,20%	11,00%	12,24%	12,32%
Palmitoleico	0,20%	0,18%		
Palmítico	8,70%	8,40%	7,78%	7,57%
Linoleico	4,50%	4,20%		
Linolénico	0,64%	0,75%	4,72%	4,41%
Oleico	30,90%	30,00%	31,25%	31,08%
Esteárico	1,90%	1,70%	2,57%	2,56%
Esteroles (0,2 - 0,4%)	0,27%	0,26%		
β-Sitosterol (Min. 0,1%)	0,20%	0,19%		
Alcoholes grasos (0,15 - 0,30%)	0,16%	0,15%		

El primer aspecto de la invención se relaciona con una composición de mezcla de ácidos grasos caracterizada porque la composición comprende al menos ácido caprílico (C8:0), ácido cáprico (C10:0), ácido láurico (C12:0), ácido mirístico (C14:0), ácido palmítico (C16:0), Ácido oleico (C18:1) y Ácido linolénico (C18:3). Las composiciones de mezclas de ácidos grasos pueden aislarse de fuentes naturales tales como aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de palma, aceite de palmiste, aceite de coco, aceite de cártamo, aceite de canola o mezclas de los mismos.

Las composiciones de mezclas de ácidos grasos tienen la ventaja de que muestran una alta inhibición de la expresión génica de todas las 5α-reductasas, SRD5A1 (5α-reductasa tipo 1), SRD5A2 (5α-reductasa tipo 2) y SRD5A3 (5α-reductasa tipo 3), mostrando también una mejora frente a las composiciones de ácidos grasos conocidas.

Asimismo, las composiciones de mezclas de ácidos grasos muestran muy buen perfil de toxicidad permitiendo trabajar con altas concentraciones y también un mejor perfil de toxicidad en comparación con las composiciones conocidas. Igualmente, las composiciones de mezcla de ácidos grasos mostraron una muy buena eficacia tanto a bajas concentraciones como a altas concentraciones, lo que permite reducir el porcentaje de la mezcla de ácidos grasos en el producto farmacéutico o cosmético asegurando seguridad y eficacia.

Se ha demostrado que las composiciones de mezcla de ácidos grasos son adecuadas y fácilmente fáciles de usar en composiciones farmacéuticas o cosméticas para el tratamiento o prevención de la alopecia.

Se han realizado varios estudios preclínicos testando 2 composiciones diferentes de la invención y se compararon con un extracto de *Serenoa repens* y con un extracto de *Roystonea regia* para inhibir la expresión de SRD5A1 (5 α -reductasa tipo 1), SRD5A2 (5 α -reductasa tipo 2) y SRD5A3 (5 α -reductasa tipo 3) a través de RT-qPCR. El efecto se evaluó in vitro después de 24 horas de tratamiento de las mezclas anteriores en las Células de Papila Dérmica de Folículo Humano (HFDPC). Todas las muestras se almacenaron a temperatura ambiente para evitar alteraciones hasta el comienzo del experimento y las diluciones se prepararon recién preparadas cada vez. Para el análisis de la expresión génica, las células HFDPC se trataron con las mezclas descritas en durante 24 horas utilizando 2 concentraciones diferentes, 0,001 % y 0,005 %. Posteriormente, el ARN total se purificó, cuantificó y se utilizó para sintetizar ADN complementario (ADNc). Este ADNc obtenido de células tratadas o no tratadas (células de control) se usó para determinar la expresión génica relativa de SRD5A1, SRD5A2 y SRD5A3 a través de RT-qPCR. Actina (ACT) que se utilizó como gen de referencia. Los datos obtenidos se analizaron estadísticamente.

Para las células de siembra, el número de células y la viabilidad se determinaron usando tinción con azul de tripano y contando en una cámara de Bürker bajo el microscopio. Para el ensayo de expresión génica principal, se cultivaron células HFDPC a una densidad de 300.000 células/pocillo en una placa de 6 pocillos, en medio de crecimiento. 24 horas después, se retiró el medio y se añadieron a las células diferentes mezclas, preparadas al 0,001 % y al 0,005 % de concentración. Después de 24 horas de período de incubación, las células se lavaron con tampón PBS y se recogieron en tampón de lisis para proceder con la extracción de ARN. El ARN total se extrajo con el kit RNeasy (Qiagen) y se trató con ADNasa-I para eliminar cualquier contaminación del ADN genómico. La calidad y la cantidad de ARN se comprobaron en un espectrofotómetro Nano-Drop, y se usaron 500 μ g de ARN total para sintetizar ADNc, utilizando el kit First-strand Synthesis (Takara-Clontech). La idoneidad de cada par de cebadores utilizados en este estudio para RT-qPCR, SRD5A1, SRD5A2, SRD5A3 y ACT se evaluó previamente para determinar las curvas de fusión, la eficiencia de amplificación y la especificidad de los cebadores. Finalmente, la PCR cuantitativa (qPCR) se realizó en una máquina de PCR en tiempo real (QuantStudio 5, Applied BioSystem). Para realizar el análisis de datos sin procesar, se utilizó el método de Pfaffl para calcular la relación de expresión relativa de genes con respecto a ACT (control interno-gen de mantenimiento). Se utilizó un modelo matemático de relación de expresión relativa en PCR en tiempo real. El análisis estadístico para determinar los cambios significativos se realizó utilizando la prueba t de Student. Para todos los datos se tomó como estadísticamente significativo un nivel del 5% o menos ($p < 0,05$).

Modelo matemático de relación de expresión relativa utilizado en el análisis de datos de PCR en tiempo real. La proporción de un gen diana se expresa en una muestra frente a un control en comparación con un gen de referencia.

$$\text{ratio} = \frac{[(E_{\text{target}})]^{\Delta C_P \text{ target (control-sample)}}}{[(E_{\text{ref}})]^{\Delta C_P \text{ ref (control-sample)}}$$

E_{target} es la eficiencia de PCR en tiempo real de la transcripción del gen objetivo; E_{ref} es la eficiencia de PCR en tiempo real de un transcrito de gen de referencia; $\Delta C_P \text{ target}$ es el control de desviación

de CP: muestra de la transcripción del gen objetivo; Δ CPref = Desviación de control de CP: muestra de la transcripción del gen de referencia.

Los niveles de expresión de ARNm se determinaron después del tratamiento con el producto de la tabla 1 probado en células de papila dérmica de folículo humano (HFDPC) durante 24 horas. SRD5A1, SRD5A2, SRD5A3 y ACT (control interno) se amplificaron utilizando cuatro réplicas técnicas de ADNc.

Los resultados que muestran los valores de expresión de los genes SRD5A1, SRD5A2 y SRD5A3 después de tratar las células HFDPC con las mezclas se enumeran en la tabla siguiente.

Los resultados de las pruebas indicaron que el tratamiento a una concentración del 0,001 % inhibió significativamente la expresión génica de SRD5A2 y SRD5A3 en un $43,8 \pm 13,8$ % y $39,9 \pm 14,5$ %, respectivamente, en comparación con el control no tratado, mientras que el tratamiento al 0,005 % produjo una disminución de la expresión génica de SRD5A3 en un $60,2 \pm 10,2$ %. Asimismo, el tratamiento tanto al 0,001 % como al 0,005 % de concentración mostró una mayor inhibición de SRD5A1, SRD5A2 y SRD5A3 para todas las muestras de Roystonea regia. La expresión génica inhibida para todas las muestras de SRD5A1, SRD5A2 y SRD5A3 de la invención, fueron particularmente buenos para todas las concentraciones probadas e incluso mejores para la concentración más baja, 0,001%, de la mezcla de ácidos grasos. Roystonea regia no mostró ninguna mejora con respecto a la inhibición de SRD5A1, SRD5A2 o SRD5A3 en ambas concentraciones 0,001 % o 0,005 %.

La viabilidad celular del tratamiento de 24 horas indicó que las concentraciones de trabajo seguras comenzarían en 0,01 % (0,1 % parece tener valores similares) y se considera la ligera toxicidad detectada a estas concentraciones y concentraciones más bajas irrelevante. Distintivamente, para Serenoa repens se debe tener en cuenta que el producto a una concentración de 3 % y 1 % interfirió con las lecturas de OD600, mostrando un aumento falso en la viabilidad celular.

SRD5A1 – RT-qPCR		
Prueba de comparaciones múltiples de Dunnett	Diferencia significativa	Intervalo de confianza del 95%
Control vs MEZCLA CNCE (0.001%)	-0,1095 ± 0,07159	-0,1965 a 0,4155
Control vs Serenoa (0.001%)	-0,02425 ± 0,1147	-0,2983 a 0,3468
Control vs. Roystonea Regia (0,001%)	0,3414 ± 0,1123	-0,6513 a -0,03161
Control frente a Roystonea Regia (0,001%)	0,5318 ± 0,1010	-0,8664 a -0,1971
SRD5A2 – RT-qPCR		
Prueba de comparaciones múltiples de Dunnett	Diferencia significativa	Intervalo de confianza del 95%
Control vs. MEZCLA CNCE (0.001 %)	-0,4380 ± 0,1376	0,03406 a 0,8419
Control vs Serenoa (0.001 %)	-0,3376 ± 0,1665	-0,1049 a 0,7801
Control vs. Roystonea Regia (0,001%)	1,508 ± 0,2233	1,052 a 1,964
Control frente a Roystonea Regia (0,001%)	-0,04606 ± 0,09617	-0,2437 a 0,1516
Control vs MEZCLA CNCE (0.005%)	-0,09400 ± 0,2353	-0,6365 a 0,4485
Control vs. Roystonea Regia (0,005%)	0,4823 ± 0,1498	0,1764 a 0,7882
Control frente a Roystonea Regia (0,005%)	1,604 ± 0,1589	1279 a 1929
SRD5A3 – RT-qPCR		
Prueba de comparaciones múltiples de Dunnett	Diferencia significativa	Intervalo de confianza del 95%
Control vs MEZCLA CNCE (0.001%)	-0,3985 ± 0,1451	0,06844 a 0,7286
Control vs Serenoa (0.001%)	-0,3498 ± 0,1639	0,01978 a 0,6799
Control vs. Roystonea Regia (0,001%)	0,09050 ± 0,1359	-0,1871 a 0,3681
Control frente a Roystonea Regia (0,001%)	1,156 ± 0,5764	-0,03956 a 2,351
Control vs MEZCLA CNCE (0.005%)	-0,6015 ± 0,1017	0,2884 a 0,9146
Control vs. Serenoa (0,005%)	-0,5778 ± 0,1138	0,2646 a 0,8909
Control vs. Roystonea Regia (0,005%)	1,966 ± 0,3327	1286 a 2645
Control frente a Roystonea Regia (0,005%)	-0,06569 ± 0,1584	-0,3892 a 0,2578

Las conclusiones más sobresalientes de los estudios son las siguientes: En conclusión, el tratamiento in vitro durante 24 horas con MIX CNCE o con *Serenoa repens* muestra efectos anticáida en las células de la papila dérmica del folículo humano (HFDPC), a través de una inhibición significativa de SRD5A2 (5 α -reductasa tipo 2) y SRD5A3 (5 α - Expresión del gen reductasa tipo 3), en comparación con el control no tratado. Para SRD5A2, MIX CNCE a concentraciones de 0.001% muestra una capacidad similar que *Serenoa repens* a 0.005%, mientras que para SRD5A3, los resultados para ambos tratamientos están en el mismo rango de actividad.

ACEITE DE SEMILLA DE CALABAZA (CUCURBITA PEPO L.)

El aceite de semilla de calabaza es un tratamiento eficaz para la hiperplasia benigna de próstata sintomática⁸⁹. Se ha sugerido que sus acciones se deben a los fitoesteroles, que se sabe que inhiben la α - reductasa y tienen efectos antiandrogénicos en ratas⁹⁰. Un estudio reciente ha evaluado el uso del aceite de semilla de calabaza en la alopecia androgenética⁹¹ demostrando como el aceite de semilla de calabaza bloquea la acción de la 5-alfa reductasa y tiene efectos antiandrogénicos. Este estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego fue diseñado para investigar la eficacia y la tolerabilidad del aceite de semilla de calabaza para el tratamiento del crecimiento del cabello en pacientes masculinos con alopecia androgenética leve a moderada. Después de 24 semanas de tratamiento, el grupo tratado con aceite de semilla de calabaza tenía más cabello después del tratamiento que al inicio del estudio, en comparación con el grupo placebo. Se observaron aumentos del recuento de pelo medio del 40% en hombres tratados con aceite de semilla de calabaza a las 24 semanas, mientras que se observaron aumentos del 10% en hombres tratados con placebo. Los efectos adversos no fueron diferentes en los dos grupos.

Considerando estos resultados, sugerimos sustituir 80 mg de la *Serenoa repens* por 100 mg de aceite de semilla de calabaza rico en fitoesteroles.

EXTRACTO DE CAPSICUM FRUTESCENS (ANNUUM)

El factor de crecimiento tipo insulina I (IGF-I) desempeña un papel importante en el crecimiento del cabello. La capsaicina activa el receptor vanilloide 1, lo que aumenta la liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) de las neuronas sensoriales, y se ha demostrado que el CGRP aumenta la producción de IGF-I. Estas observaciones plantean la posibilidad de que la administración de capsaicina pueda promover el crecimiento del cabello al aumentar la producción de IGF-I⁹² sugiriendo que la administración de capsaicina podría aumentar la producción de IGF-I en

⁸⁹ Hong H, Kim C, Maeng S. Effects of pumpkin seed oil and saw palmetto oil in Korean men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Nutrition Research and Practice*. 2009;3:323–327.

⁹⁰ Carbin B-E, Larsson B, Lindahl O. Treatment of benign prostatic hyperplasia with phytosterols. *British Journal of Urology*. 1990;66(6):639–641.

⁹¹ Cho YH, Lee SY, Jeong DW, et al. Effect of pumpkin seed oil on hair growth in men with androgenetic alopecia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014;2014:549721.

⁹² Harada N, Okajima K, Arai M, Kurihara H, Nakagata N. Administration of capsaicin and isoflavone promotes hair growth by increasing insulin-like growth factor-I production in mice and in humans with alopecia. *Growth Horm IGF Res*. 2007 Oct;17(5):408-15.

los folículos pilosos de la piel, promoviendo así el crecimiento del cabello, efectos mediados por la activación de las neuronas sensoriales en la piel.

EXTRACTO DE EPILOBIUM ANGUSTIFOLIUM L.

Epilobium angustifolium L., planta de la familia Onagraceae, se utiliza en la medicina popular para el tratamiento de las enfermedades de la próstata⁹³. Recientemente, se ha encontrado que los extractos acuosos de *E. angustifolium* ejercen un fuerte efecto antiflogístico y una inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas⁹⁴. El principio activo podría identificarse como miricetina-3-O-fl-D-glucurónido⁹⁵.

En Europa, las preparaciones o extractos que contienen *E. angustifolium* son populares para tratar enfermedades de la próstata. Investigaciones recientes sugirieron que *E. angustifolium* mostró efectos terapéuticos en la etapa temprana de la hiperplasia benigna de próstata, inflamación de la uretra y la próstata, así como problemas de micción y las investigaciones relacionadas se centraron en el extracto acuoso y su principal constituyente de la enotina B^{96,97,98}.

Los estudios experimentales han demostrado que los extractos de *Epilobium* poseen una amplia gama de efectos farmacológicos y terapéuticos, que incluyen propiedades antioxidantes, antiproliferativas, antiinflamatorias, antibacterianas y antienvjecimiento. Los flavonoides y las elgitaninas, como la enotina B⁹⁹, se encuentran entre los compuestos considerados como los principales componentes biológicamente activos en los extractos de *Epilobium*¹⁰⁰. También se han

⁹³ Wichtl, M. (1989) In: M. Wichtl (Ed.), Teedrogen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. Stuttgart, pp. 519-521.

⁹⁴ Hiermann A, Juan H, Sametz W. Influence of *Epilobium* extracts on prostaglandin biosynthesis and carrageenin induced oedema of the rat paw. *Journal of Ethnopharmacology* 1986; 161-169.

⁹⁵ Hiermann A. Die phytochemische Charakterisierung von *Epilobium angustifolium* L. und dessen Abgrenzung zu anderen *Epilobium*-Species mittels DC und HPLC. *Scientia Pharmaceutica* 1995; 63, 135-144.

⁹⁶ Deng L, Zong W, Tao X, Liu S, Feng Z, Lin Y, Liao Z, Chen M. Evaluation of the therapeutic effect against benign prostatic hyperplasia and the active constituents from *Epilobium angustifolium* L. *J Ethnopharmacol.* 2019 Mar 25;232:1-10.

⁹⁷ Piwowarski JP, Bobrowska-Korczak B, Stanisławska I, Bielecki W, Wrzesien R, Granica S, Krupa K, Kiss AK. Evaluation of the Effect of *Epilobium angustifolium* Aqueous Extract on LNCaP Cell Proliferation in In Vitro and In Vivo Models. *Planta Med.* 2017 Oct;83(14-15):1159-1168.

⁹⁸ Ramstead AG, Schepetkin IA, Quinn MT, Jutila MA. Oenothien B, a cyclic dimeric ellagitannin isolated from *Epilobium angustifolium*, enhances IFN γ production by lymphocytes. *PLoS One.* 2012;7(11):e50546.

⁹⁹ Kiss A, Kowalski J, Melzig MF. Induction of neutral endopeptidase activity in PC-3 cells by an aqueous extract of *Epilobium angustifolium* L. and oenothien B. *Phytomedicine.* 2006 Mar;13(4):284-9.

¹⁰⁰ Kiss A, Kowalski J, Melzig MF. Effect of *Epilobium angustifolium* L. extracts and polyphenols on cell proliferation and neutral endopeptidase activity in selected cell lines. *Pharmazie.* 2006 Jan;61(1):66-9.

demostrado propiedades biológicas y la utilidad clínica potencial de la enotina B, flavonoides y otros polifenoles derivados de *E. angustifolium* sobre la caída del cabello¹⁰¹¹⁰²¹⁰³.

EXTRACTO DE MIRTILO (*VACCINIUM MYRTILLUS* L)

El mirtilo es una fruta con alto contenido de polifenoles, particularmente antocianinas, siendo los derivados de la cianidina uno de los polifenoles más representativos en la función biológica¹⁰⁴¹⁰⁵.

Las antocianinas contribuyen en gran medida a su capacidad antioxidante y han demostrado un amplio espectro de funciones biomédicas¹⁰⁶. Estos incluyen protección contra trastornos cardiovasculares, estrés oxidativo inducido por la edad, respuestas inflamatorias y varias enfermedades degenerativas y también mejoran la integridad del ADN genómico¹⁰⁷.

Existen estudios con extractos ricos en antocianinas que demuestran su efecto sobre la modulación de la expresión de genes inflamatorios y la prevención de la inflamación del folículo piloso a través de la inhibición significativa de la expresión y secreción de mediadores proinflamatorios asociados (TNF- α , IP-10, I-TAC, sICAM-1, GRO- α) en las células estimuladas¹⁰⁸.

CONCLUSIONES

La pérdida de cabello es un problema común y cada vez mayor en la cosmética, así como en la práctica de la atención primaria de la salud.

La pérdida de cabello ocurre debido a varias razones mencionadas en esta revisión. Muchas personas intentarán cualquier cosa y todo para recuperar su aspecto, gastando miles de millones de euros anualmente en remedios que van desde medicamentos, vitaminas hasta tónicos especiales y champús.

¹⁰¹ Ruszová E, Cheel J, Pávek S, Moravcová M, Hermannová M, Matějková I, Spilková J, Velebný V, Kubala L. *Epilobium angustifolium* extract demonstrates multiple effects on dermal fibroblasts in vitro and skin photo-protection in vivo. *Gen Physiol Biophys*. 2013 Sep;32(3):347-59.

¹⁰² Schepetkin IA, Kirpotina LN, Jakiw L, Khlebnikov AI, Blaskovich CL, Jutila MA, Quinn MT. Immunomodulatory activity of oenothien B isolated from *Epilobium angustifolium*. *J Immunol*. 2009 Nov 15;183(10):6754-66.

¹⁰³ Schepetkin IA, Ramstead AG, Kirpotina LN, Voyich JM, Jutila MA, Quinn MT. Therapeutic Potential of Polyphenols from *Epilobium angustifolium* (Fireweed). *Phytother Res*. 2016 Aug;30(8):1287-97.

¹⁰⁴ Kropat C, Betz M, Kulozik U, Leick S, Rehage H, Boettler U, Teller N, Marko D. Effect of microformulation on the bioactivity of an anthocyanin-rich bilberry pomace extract (*Vaccinium myrtillus* L.) in vitro. *J Agric Food Chem*. 2013 May 22;61(20):4873-81.

¹⁰⁵ Habanova M, Saraiva JA, Haban M, Schwarzova M, Chlebo P, Predna L, Gažo J, Wyka J. Intake of bilberries (*Vaccinium myrtillus* L.) reduced risk factors for cardiovascular disease by inducing favorable changes in lipoprotein profiles. *Nutr Res*. 2016 Dec;36(12):1415-1422.

¹⁰⁶ Burdulis D, Ivanauskas L, Dirse V, Kazlauskas S, Razukas A. Study of diversity of anthocyanin composition in bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) fruits. *Medicina (Kaunas)*. 2007;43(12):971-7.

¹⁰⁷ Smeriglio A, Monteleone D, Trombetta D. Health effects of *Vaccinium myrtillus* L.: evaluation of efficacy and technological strategies for preservation of active ingredients. *Mini Rev Med Chem*. 2014;14(7):567-84.

¹⁰⁸ Triebel S, Trieu HL, Richling E. Modulation of inflammatory gene expression by a bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) extract and single anthocyanins considering their limited stability under cell culture conditions. *J Agric Food Chem*. 2012 Sep 12;60(36):8902-10.

Minoxidil y Finasteride son los únicos dos medicamentos aprobados por la FDA estadounidense para el crecimiento del cabello en los hombres. El minoxidil es el único medicamento aprobado por dicha Agencia para las mujeres con alopecia androgenética. Además de tener un efecto estimulante del crecimiento del cabello, la terapia con el fármaco sintético se ha vuelto cuestionable debido a su falta ocasional de eficacia, seguridad y su potencial efecto secundario. Esto ha llevado a un mayor interés en remedios alternativos como la medicina herbal de manera que los productos a base de plantas proporcionan una nueva revolución para el crecimiento del cabello.

Esta revisión también cubre el mecanismo de inhibición de la enzima 5 reductasa tipo II, el bloqueo de los receptores DHT, la disminución del nivel de DHT, el suministro de nutrientes, el aumento del suministro de sangre, el agrandamiento folicular y la prolongación de la fase anágena, por la cual algunos extractos de plantas y sus fitoconstituyentes inhiben la pérdida de cabello o promueven el crecimiento del cabello.

Finalmente, se concluye que existe una sólida evidencia acerca de la promoción del crecimiento del cabello por parte de determinadas plantas y mezclas de ácidos grasos lo que se ha demostrado en estudios in vitro, sobre animales y en humanos realizados con material y formulación estandarizados.

Prof Dr Javier Morán

Catedrático de Innovación Alimentaria, Director del Instituto Universitario de Innovación Alimentaria en la UCAM-Universidad Católica de Murcia. Profesor Titular excedente del Instituto Nacional de Salud Pública de México y Profesor Visitante en las Universidades ISalud de Buenos Aires-Argentina, USIL de Lima-Perú e IFFE Business School.