

La Unidad Pilosebácea: Nuevos Conceptos en Dermatología

**Pedro Sebastián López Araujo
Rita Paulina Lema Lino
Paula Estefanía Gaibor Ramos
María Daniela Guerrero Campuzano
Santiago Ruperto Hidalgo Pulia**

La Unidad Pilosebácea: Nuevos Conceptos en Dermatología

Consejo Editorial

María Claudia Parejo Ortiz, Universidad Cooperativa de Colombia
Paula Andrea Mesa Casalins, Universidad Libre Barranquilla
César Augusto Guzmán, Universidad del Sinú Cartagena

Revisores

Laura Cristina Silgado Castillo, Hospital César Uribe Piedrahita y
Clínica Regional del San Jorge
Leidy Luz Martínez Bolaño, Clínica Organización Humana Integral

Declaración de conflicto de intereses de los autores

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses financieros, personales, académicos o profesionales que puedan haber influido de manera inapropiada en la elaboración, análisis o publicación de este trabajo. Asimismo, confirman que el contenido presentado ha sido desarrollado con criterios de objetividad, transparencia e integridad científica.

Las políticas editoriales de VELSERIS— autoría, conflictos de interés, manejo de correcciones y retractaciones, revisión por pares y conducta editorial — se rigen por las Core Practices publicadas por el Committee on Publication Ethics (COPE), disponibles en publicationethics.org/core-practices.

Publicado por VELSERIS, Manta, Ecuador
ISBN:978-9907-801-59-0 Cámara ecuatoriana del libro
<http://doi.org/10.56470/978-9907-801-59-0>

Esta obra se distribuye bajo licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).



Índice de Autores

Pedro Sebastián López Araujo

Médico Universidad de Cuenca

Médico Consultorio Médico ENFYMED

MGTR. Rita Paulina Lema Lino

Médico/ Magister en Gerencia en Servicios de la Salud,

Universidad de Guayaquil/ Universidad Particular de

Especialidades Espíritu Santo

Md Privado/ Investigadora Independiente

Paula Estefanía Gaibor Ramos

Médica General Universidad Central del Ecuador

María Daniela Guerrero Campuzano

Médico, Universidad de Guayaquil

Médico Rural- MSP

Santiago Ruperto Hidalgo Pulia

Médico General Universidad Nacional de Chimborazo

Médico Tricologo, Maestría/AMIR/UDIMA

Índice

Medicina de Precisión en los Trastornos de la Unidad Pilosebácea	6
Pedro Sebastián López Araujo	6
Terapias Dirigidas para las Enfermedades de la Unidad Pilosebácea	20
Rita Paulina Lema Lino	20
Inflamación Crónica de la Unidad Pilosebácea: Nuevos Mecanismos Patogénicos	35
Paula Estefanía Gaibor Ramos	35
Disbiosis del Folículo Piloso y Enfermedades Cutáneas Emergentes	50
María Daniela Guerrero Campuzano	50
Biología de la Unidad Pilosebácea de la Homeostasis a la Enfermedad	67
Santiago Ruperto Hidalgo Pulia	67

Medicina de Precisión en los Trastornos de la Unidad Pilosebácea

Pedro Sebastián López Araujo

Introducción

Históricamente, la dermatología ha dependido de una clasificación morfológica y clínica para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del folículo piloso y la glándula sebácea. Sin embargo, la unidad pilosebácea es un miniórgano neuroendocrino-inmunológico sumamente complejo. En la última década, y con particular aceleración entre 2021 y 2026, la dermatología ha experimentado un cambio de paradigma hacia la medicina de precisión.

La medicina de precisión se define como el abordaje médico que utiliza datos genómicos, transcriptómicos, proteómicos y metabolómicos (conjuntamente denominados herramientas "ómicas") para clasificar a los pacientes en subgrupos moleculares o "endotipos". Este enfoque permite adaptar las estrategias preventivas, diagnósticas y terapéuticas a las características biológicas individuales de cada paciente, superando el modelo empírico de "talla única" (one-size-fits-all).

En el contexto de los trastornos de la unidad pilosebácea —que incluyen patologías de alta prevalencia y morbilidad psicosocial como el acné vulgar, la hidradenitis supurativa (HS), la alopecia areata (AA) y las alopecias cicatriciales— la necesidad de una estratificación precisa es urgente. Fenotipos clínicos idénticos suelen presentar respuestas altamente variables a una misma intervención farmacológica. Este capítulo aborda la transición de los fenotipos clínicos a los endotipos moleculares en la patología del folículo piloso, sentando las bases para comprender las terapias diana (véase el

Capítulo 2) y las alteraciones de la homeostasis folicular (véase el **Capítulo 5**).

Conceptos Clave Emergentes

- **Transición fenotipo-endotipo:** La clasificación clínica de las enfermedades de la unidad pilosebácea está siendo complementada por firmas moleculares (transcriptómica, proteómica) que predicen la respuesta terapéutica.
- **Transcriptómica espacial:** La secuenciación de ARN de célula única (scRNA-seq) in situ ha revelado una heterogeneidad insospechada en los fibroblastos perifoliculares y las células de la papila dérmica, identificando subpoblaciones proinflamatorias específicas en la alopecia areata y la hidradenitis supurativa.
- **Puntuaciones de riesgo poligénico (PRS):** Los PRS se perfilan como herramientas clínicas viables para predecir la gravedad del acné y la progresión hacia formas cicatriciales en alopecias inflamatorias.
- **Lipidómica de precisión:** En el acné, la metabolómica del sebo ha permitido identificar perfiles lipídicos específicos (como la proporción de escualeno oxidado) que diferencian el acné comedónico del nódulo-quístico.
- **Biopsias líquidas y no invasivas:** El uso de *tape stripping* (cintas adhesivas) para el análisis de biomarcadores epidérmico-foliculares está desplazando a la biopsia incisional en la estratificación de pacientes para ensayos clínicos.

Bases Moleculares y Celulares Pertinentes

La unidad pilosebácea responde a múltiples vías de señalización interconectadas. Comprender estas bases es fundamental para la medicina estratificada.

Genómica y Vías de Señalización en Hidradenitis Supurativa (HS)

Aunque la HS es multifactorial, los análisis genómicos recientes han redefinido su base hereditaria. Históricamente se asociaba a mutaciones en los genes de la gamma-secretasa (*NCSTN*, *PSENEN*, *PSENI*), responsables del procesamiento de la vía Notch, fundamental para la diferenciación del epitelio folicular. Sin embargo, estudios de asociación del genoma completo (GWAS) publicados en los últimos tres años han demostrado que estas mutaciones monogénicas explican menos del 5% de los casos. La mayoría de los pacientes con HS presentan una arquitectura genética poligénica, con variantes de riesgo en loci asociados a la vía de la interleucina (IL)-23/Th17, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y vías de hiperqueratinización infundibular.

Transcriptómica en Alopecia Areata (AA)

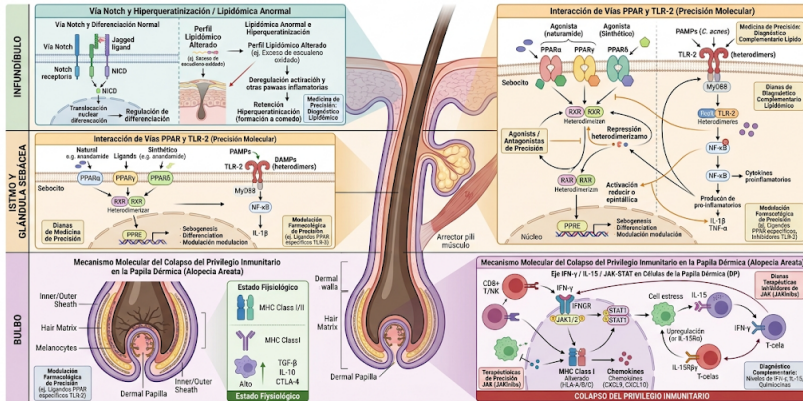
La AA se caracteriza por el colapso del privilegio inmunitario del folículo piloso. Estudios recientes de transcriptómica en tejido humano han solidificado el papel protagónico del eje del interferón gamma (IFN- γ) y la IL-15. Las células T CD8+ citotóxicas, que expresan el receptor NKG2D, son reclutadas hacia el epitelio bulbar a través de quimiocinas como CXCL9 y CXCL10. El descubrimiento de que estas citoquinas convergen casi unívocamente en la vía JAK/STAT (Janus quinasas y transductores de señales y activadores de la transcripción) ha sido el triunfo más representativo de la medicina traslacional en dermatología, culminando en el diseño de moléculas específicas.

Metabolómica y Lipidómica en el Acné Vulgar

A diferencia de otras patologías inflamatorias donde dominan las citoquinas, la precisión en el acné se orienta hacia la lipidómica. El sebo humano es único por su alto contenido de triglicéridos y escualeno. Análisis de espectrometría de masas han demostrado que no es la cantidad de sebo (seborrea), sino la alteración cualitativa (disseborrea) lo que inicia la inflamación. El escualeno peroxidado actúa como un ligando potente del receptor activador del proliferador de peroxisomas (PPAR) y de los receptores tipo Toll (TLR-2) en los queratinocitos infundibulares. Este ambiente

bioquímico es el que dicta el comportamiento del microbioma (fenómeno detallado exhaustivamente en el **Capítulo 4** sobre disbiosis folicular).

Esquema de vías de señalización de precisión en la unidad pilosebácea



Esquema de vías de señalización de precisión en la unidad pilosebácea. Un folículo piloso central dividido en tres tercios. En el infundíbulo, representar la vía Notch y la hiperqueratinización inducida por lipidómica anormal. En el istmo y glándula sebácea, representar la interacción PPAR/TLR-2. En el bulbo, un diagrama detallado del colapso del privilegio inmunario mediante el eje IFN-γ / IL-15 / JAK-STAT en las células de la papila dérmica.

Fisiopatología con Énfasis en Avances Recientes

La biología de sistemas ha permitido diseccionar la fisiopatología del folículo a una resolución sin precedentes. El avance patogénico más revolucionario desde 2021 ha sido la aplicación de la secuenciación de ARN de célula única (scRNA-seq) combinada con transcriptómica espacial.

Heterogeneidad Fibroblástica y Folicular

La transición del tejido sano a la cicatrización (como ocurre en las alopecias cicatriciales primarias tipo liquen planopilar o lupus eritematoso discoide) está mediada por subtipos de fibroblastos. Los atlas transcriptómicos de la piel humana han identificado que los fibroblastos de la vaina dérmica no son una población uniforme.

Durante la inflamación crónica (véase el **Capítulo 3**), emerge una subpoblación de "fibroblastos asociados a la inflamación" (IAFs) que sobreexpresan quimiocinas como CCL19 y genes de remodelación de la matriz extracelular. En la medicina de precisión, interceptar la comunicación cruzada entre macrófagos profibróticos y estos IAFs antes de que se destruya el nicho de células madre de la protuberancia (bulge) representa el "santo grial" terapéutico preventivo.

El Endotipo Neutrofílico vs. Eosinofílico en Foliculitis Severas

Tradicionalmente, las enfermedades pustulosas del folículo y el cuero cabelludo (ej. celulitis disecante, foliculitis decalvante) se trataban empíricamente con tetraciclinas o isotretinoína. Evaluaciones transcriptómicas recientes revelan que existe un endotipo predominantemente impulsado por IL-36 (análogo a la psoriasis pustulosa) que recluta neutrófilos masivamente, mientras que otro subtipo está mediado por linfocitos Th2 y eosinófilos (con sobreexpresión de IL-4 e IL-13). Esta divergencia fisiopatológica exige terapias divergentes.

Correlación Clínico-Patológica: De la Clínica al Molecular

La correlación entre el aspecto clínico de una dermatosis y su biología interna es la base de la medicina estratificada.

En la HS, los fenotipos de Hurley o la clasificación de Sartorius están siendo reemplazados por una visión molecular. Un paciente con HS fenotipo "friccional/axilar" a menudo presenta firmas proteómicas ricas en TNF- α , mientras que el fenotipo "difuso/folicular" (con múltiples comedones y cicatrices en puente) muestra una firma dominada por IL-1 y vías de neutrófilos, lo que predice mala respuesta a los inhibidores de TNF tradicionales y abre la puerta a inhibidores de IL-17.

En la alopecia androgenética (AGA), la miniaturización folicular clínicamente visible se correlaciona patológicamente con una senescencia prematura de la papila dérmica mediada por

andrógenos, pero la velocidad de este proceso depende del perfil poligénico.

Tabla 1. Biomarcadores Multi-ómicos en Trastornos de la Unidad Pilosebácea

Enfermedad	Biomarcador Propuesto (Ómica)	Muestra Biológica	Utilidad Clínica (Nivel de Evidencia)
Alopecia Areata	CXCL9, CXCL10 (Transcriptómica /Proteómica)	Suero, Tape stripping	Monitorización de la respuesta a inhibidores JAK (Evidencia consolidada)
Hidradenitis Supurativa	IL-17A, IL-17F (Proteómica)	Sangre periférica, biopsia	Predicción de respuesta a biológicos anti-IL-17 (Evidencia emergente)
Acné Vulgar	Relación Ácidos Grasos/ Escualeno oxidado (Lipidómica)	Sebo (tira absorbente)	Estratificación de severidad y riesgo cicatricial (Datos preliminares)
Alopecia Frontal Fibrosante	Firma del gen <i>CYP11B1</i> y antígenos HLA (Genómica)	Células bucales, sangre	Riesgo de susceptibilidad y agregación familiar (Evidencia emergente)
Foliculitis Decalvante	Transcriptos de la familia IL-36 (Transcriptómica)	Biopsia de cuero cabelludo	Diferenciación de endotipos neutrofilicos para terapias dirigidas (Datos preliminares)

Del Laboratorio a la Consulta: Aplicabilidad Clínica

- **Decisiones terapéuticas guiadas:** En HS moderada-severa, el fallo primario a anti-TNF ya no justifica ciclar a otro fármaco de la misma clase; la evidencia transcriptómica dicta el salto inmediato a inhibidores de IL-17 o inhibidores JAK, ahorrando valiosos meses de progresión cicatricial.
- **Diagnóstico temprano en alopecias:** El perfil genómico capilar (disponible ya en pruebas comerciales en algunos países) ayuda al dermatólogo a confirmar la sospecha de AGA precoz en mujeres con caída difusa, evitando biopsias innecesarias.
- **Monitorización no invasiva:** El uso de dispositivos de absorción de sebo en la clínica permite no solo evaluar la cantidad, sino que a futuro permitirá cuantificar marcadores de inflamación locales sin extraer sangre.
- **Consejo pronóstico en AA:** Niveles elevados de citoquinas tipo 1 y biomarcadores de estrés celular en suero al momento del diagnóstico se correlacionan con un mayor riesgo de evolución hacia Alopecia Totalis/Universalis, justificando intervenciones agresivas tempranas.

Implicaciones Diagnósticas: El Fin de la Biopsia Tradicional

El diagnóstico dermatológico en patología folicular avanza hacia métodos "óptico-moleculares".

Dermatoscopia de Alta Resolución y Correlato Molecular

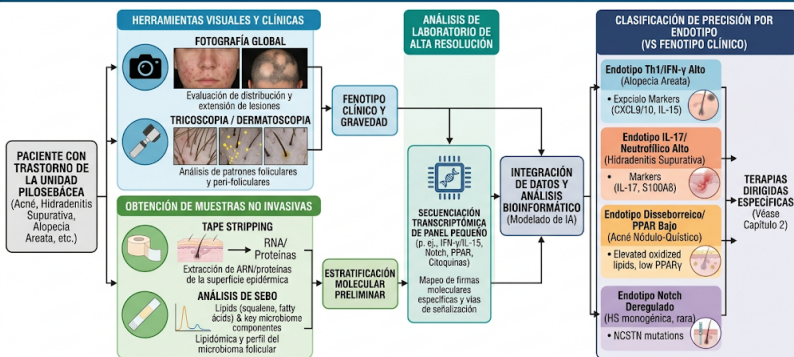
La tricoscopia (dermatoscopia del cuero cabelludo) es el estándar clínico. Sin embargo, estudios recientes (2022-2025) han demostrado que ciertos patrones tricoscópicos corresponden a endotipos específicos. Por ejemplo, la presencia abrumadora de "puntos amarillos" (tapones queratósicos en el infundíbulo dilatado) en la AA

se asocia a firmas de ARN mensajero (ARNm) con alta expresión de marcadores de senescencia folicular y resistencia a terapias convencionales.

Tape Stripping (Cintas Adhesivas) y Biopsia Líquida

El *tape stripping* consiste en la aplicación repetida de cintas adhesivas de poliuretano sobre la piel para extraer el estrato córneo y el contenido de la porción superior del folículo. Este método, inicialmente validado para dermatitis atópica, ha sido exitosamente adaptado para la AA y el acné. Permite cuantificar niveles de ARNm de citocinas clave y marcadores lipídicos con una sensibilidad comparable a la biopsia en sacabocados (punch), pero de manera totalmente incruenta, permitiendo un mapeo seriado de la respuesta terapéutica a lo largo de los meses.

FIGURA 2: ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO INTEGRADO EN LA UNIDAD PILOSEBÁCEA



[INSERTAR FIGURA 2: Algoritmo de diagnóstico integrado en la unidad pilosebácea. Un diagrama de flujo que combine herramientas visuales (fotografía global, tricoscopia), obtención de muestras no invasivas (tape stripping, análisis de sebo) y análisis de laboratorio (secuenciación transcriptómica de panel pequeño), convergiendo en la clasificación del paciente por "Endotipo" en lugar de "Fenotipo clínico".]

Implicaciones Terapéuticas Actuales y en Desarrollo

El pilar de la medicina de precisión es el desarrollo de diagnósticos complementarios (*companion diagnostics*) para seleccionar la terapia adecuada.

Inhibidores JAK en Alopecia Areata

La evidencia consolidada (ensayos clínicos fase III publicados entre 2022 y 2024, como los programas BRAVE-AA y ALLEGRO) ha establecido a los inhibidores de las quinasas Janus (como baricitinib, ritlecitinib y deuruxolitinib) como la primera línea para la AA grave. La estratificación de precisión busca ahora identificar, previo al tratamiento, qué pacientes responderán a inhibidores selectivos de JAK1/JAK2 frente a aquellos que requieren inhibición combinada de JAK3/TEC (ritlecitinib) basándose en su perfil transcriptómico en sangre o tejido.

Terapias Biológicas en Hidradenitis Suppurativa

El panorama de la HS ha cambiado dramáticamente. Con la reciente aprobación (fase III completada) de secukinumab y bimekizumab (inhibidores de IL-17A y duales de IL-17A/F, respectivamente), la pregunta no es si tratar con biológicos, sino con cuál iniciar. Los biomarcadores séricos, como la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) y la proteína C reactiva ultrasensible, se están utilizando en estudios preclínicos prospectivos para diseñar modelos de predicción basados en inteligencia artificial (IA) que orienten la elección del anticuerpo monoclonal inicial.

Tabla 2. Clasificación Molecular de Fenotipos Clínicos y Direcciones Terapéuticas

Trastorno Folicular	Fenotipo Clínico Clásico	Endotipo Molecular Dominante	Terapia Dirigida (Fase de Desarrollo)
Alopecia Areata	Placas focales o Universalis	Vía Th1 / IFN-γ / IL-15 activa	Inhibidores JAK (Aprobados en clínica / Fase IV)

Hidradenitis	Patrón Folicular (Comedones, quistes)	Vía IL-1, Th17, neutrofílica	Inhibidores IL-17 (Aprobados/Fase III), Inhibidores IL-1 (Fase II)
Hidradenitis	Patrón Inflamatorio Axilar	Vía TNF- α dominante	Inhibidores TNF (Aprobados)
Acné Severo	Nódulo-quístico cicatricial	Dislipidemia folicular + Hiperactividad FGFR2	Moduladores específicos de sebo, anti-andrógenos (Fase II/III)
Liquen Planopilar	Alopecias cicatriciales centrales	Pérdida privilegio inmune del <i>bulge</i> (Th1/Th2 mixto)	PPAR-gamma agonistas, inhibidores JAK (Fase II, series de casos)

Perspectivas Futuras y Líneas de Investigación Abiertas

La dermatología de la próxima década será ineludiblemente asistida por ordenador. El reto actual no es la falta de datos ómicos, sino su integración (*multi-omics data fusion*). El desarrollo de redes neuronales profundas (Deep Learning) permitirá integrar la histopatología digital, las firmas transcriptómicas y el microbioma (véase **Capítulo 4**) folicular del paciente para predecir, mediante "gemelos digitales" (digital twins) de la unidad pilosebácea, si una lesión de acné resolverá espontáneamente o si dejará una cicatriz atrófica, justificando una terapia sistémica inmediata y agresiva.

Además, la transcriptómica espacial de alta resolución prometerá dilucidar el microambiente exacto de las células madre foliculares. Sabemos que estas células sobreviven en la alopecia areata (lo que permite la repoblación) pero son destruidas en las alopecias cicatriciales. La medicina de precisión buscará no solo suprimir la inflamación, sino administrar terapias génicas tópicas o ARN

interferente (ARNi) vehiculizado en nanopartículas lipídicas (liposomas) directamente a la protuberancia folicular para reactivar la organogénesis del pelo.



Infografía del futuro de la dermatología de precisión. Representación de un paciente con un trastorno folicular ingresando a un modelo de "Gemelo Digital", donde se alimentan datos de secuenciación genética, perfil del microbioma y tricoscopia a una IA, la cual devuelve una predicción de riesgo cicatricial y la molécula terapéutica exacta sugerida.

Preguntas Abiertas para Investigación Futura

- ¿Pueden los perfiles multiómicos de la unidad pilosebácea identificar marcadores pronósticos tempranos que predigan con un 95% de exactitud qué pacientes con acné leve desarrollarán variantes cicatriciales severas?
- ¿Existe una "ventana de oportunidad" molecular y reversible en las alopecias cicatriciales (como el liquen planopilar) antes del daño permanente a las células madre foliculares, y cómo podemos detectarla de forma no invasiva?
- ¿Cómo varía la firma transcriptómica de los fibroblastos foliculares a lo largo de las distintas zonas anatómicas del cuerpo, y explica esto por qué la Hidradenitis Suppurativa tiene predilección por áreas intertriginosas?

- ¿Es factible económicamente implementar *tape stripping* y secuenciación de ARN de panel pequeño en la práctica clínica diaria como diagnóstico complementario estándar para la prescripción de terapias biológicas?

Conclusiones

La unidad pilosebácea ya no puede ser tratada como un mero anexo cutáneo pasivo. La transición desde una clasificación observacional (basada en lesiones elementales clínicas) hacia una taxonomía molecular está redefiniendo el quehacer del dermatólogo. La medicina de precisión en los trastornos foliculares no es una promesa distante, sino una realidad clínicamente aplicable gracias al advenimiento de técnicas no invasivas y a la validación de biomarcadores que guían el uso de terapias biológicas y moléculas pequeñas.

A medida que la genómica, la transcriptómica y la lipidómica se abaratan e integran con algoritmos de inteligencia artificial, el estándar de cuidado mutará inexorablemente hacia tratamientos verdaderamente personalizados. Esto maximizará la eficacia terapéutica, minimizará la exposición a eventos adversos por ensayos empíricos fallidos e impactará profunda y positivamente en la calidad de vida de los pacientes afectados por estas complejas patologías dermatológicas.

Bibliografía

1. Frew JW, Navrazhina K, Grand D, et al. Hidradenitis suppurativa: transition from clinical phenotypes to molecular endotypes. *Br J Dermatol*. 2022;187(4):477-485.
2. King B, Ohyama M, Kwon O, et al. Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *N Engl J Med*. 2022;386(18):1687-1699.
3. Guttman-Yassky E, Pavel AB, Diaz A, et al. Tape stripping of the scalp in alopecia areata yields robust transcriptomic signatures for precision medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(1):152-160.

4. Zouboulis CC, Benhadou F, Byrd AS, et al. What causes hidradenitis suppurativa?—15 years after. *Exp Dermatol*. 2021;30(6):794-811.
5. Alavi A, Jemec GBE, Bechara FG, et al. Bimekizumab in hidradenitis suppurativa (BE HEARD I and II): two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2023;401(10390):1825-1836.
6. Senna MM, Mostaghimi A, King B, et al. Efficacy and safety of deuruxolitinib, an oral selective Janus kinase 1 and 2 inhibitor, in adults with severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(3):562-571.
7. Paus R, Bertolini M. The role of the hair follicle immune privilege in alopecia areata: updates and precision targets. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(5):308-322.
8. Zaenglein AL, Thiboutot DM, Gollnick H. Advances in the lipidomics and transcriptomics of acne vulgaris: A path to precision dermatology. *J Invest Dermatol*. 2022;142(12):3211-3218.
9. Rønholt K, Iversen L. Precision Medicine in Dermatology: An Update on the Use of Multi-Omics for Hidradenitis Suppurativa. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(5):603-614.
10. Christiano AM. Genetic and genomic architecture of alopecia areata: polygenic risk and precision therapeutics. *J Invest Dermatol*. 2021;141(4):1111-1115.
11. Piguet V, Borradori L, et al. Rook's Textbook of Dermatology, 10th Ed. Wiley-Blackwell, 2024.
12. Harel S, Higgins CA, Cerise JE, et al. Spatial transcriptomics reveals dermal papilla heterogeneity and early pathogenic events in androgenetic alopecia. *Exp Dermatol*. 2022;31(2):234-245.
13. Wolk K, Join-Lambert O, Sabat R. Aetiology and pathogenesis of hidradenitis suppurativa: new molecular insights. *Br J Dermatol*. 2021;184(1):28-40.
14. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. Dermatology, 5th Ed. Elsevier, 2023.
15. Jabbari A, Dai Z, Xing L, et al. Reversal of alopecia areata following treatment with the JAK1/2 inhibitor baricitinib is

- accompanied by dynamic transcriptomic changes. *J Clin Invest.* 2023;133(10):e168124.
16. Navrazhina K, Frew JW. Stratified medicine in hidradenitis suppurativa: Incorporating tape stripping and liquid biopsies into clinical trial design. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(8):1153-1160.
 17. Layton AM, Thiboutot D. A new era for acne management: Harnessing microbiome and lipidomic profiles. *Br J Dermatol.* 2021;185(3):472-473.
 18. Egeberg A, Thyssen JP, et al. Machine learning models for the prediction of treatment response in chronic inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(1):145-152.

Terapias Dirigidas para las Enfermedades de la Unidad Pilosebácea

Rita Paulina Lema Lino

Introducción

Históricamente, el manejo de las dermatosis centradas en la unidad pilosebácea (UP) —tales como el acné vulgar, la hidradenitis supurativa (HS), la alopecia areata (AA) y la alopecia androgénica (AGA)— se ha basado en la modulación inmunológica de amplio espectro, el bloqueo hormonal sistémico o la alteración del recambio epidérmico mediante retinoides. Si bien estas estrategias sentaron las bases de la terapéutica dermatológica en el siglo XX, su perfil de toxicidad y su falta de especificidad han limitado la adherencia y la eficacia a largo plazo.

En la presente década, la dermatología ha experimentado un cambio de paradigma hacia la medicina de precisión (un concepto ampliado en el *Capítulo 1: Medicina de Precisión en los Trastornos de la Unidad Pilosebácea*). La transición de terapias empíricas a terapias dirigidas (o *targeted therapies*) representa el avance más significativo en nuestra especialidad. Estas intervenciones se diseñan racionalmente para bloquear o modular nodos moleculares específicos, receptores celulares o vías de señalización intracelular que son patogénicamente críticos para una enfermedad particular, respetando la homeostasis fisiológica de los tejidos adyacentes.

Este capítulo examina el estado actual del arte, la aplicabilidad clínica y el horizonte en desarrollo de las terapias dirigidas enfocadas en la UP. Al comprender cómo la genómica, la transcriptómica y la proteómica han desentrañado las redes de citoquinas aberrantes y las señales hormonales hiperactivas, el dermatólogo moderno puede adoptar un enfoque terapéutico más racional, predecible y seguro.

Bases Moleculares y Celulares Pertinentes

Para comprender el racional farmacológico de las nuevas terapias, es imperativo diseccionar las vías de señalización que gobiernan tanto la homeostasis como la patología folicular (aspectos fisiológicos detallados en el *Capítulo 5: Biología de la Unidad Pilosebácea: De la Homeostasis a la Enfermedad*).

La Vía JAK-STAT y el Privilegio Inmunitario Folicular

El bulbo piloso en fase anágena goza de un privilegio inmunitario (PI) caracterizado por la subregulación del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I y la secreción de inmunosupresores locales como TGF- β e IL-10. En la Alopecia Areata, el colapso de este PI es orquestado por el interferón gamma (IFN- γ) y la interleucina 15 (IL-15). Ambas citoquinas utilizan la vía de señalización de las quinasas Janus (JAK) y los transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT). El IFN- γ señala predominantemente a través de JAK1/JAK2, mientras que IL-15, secretada por el epitelio folicular para reclutar células T CD8+ NKG2D+, utiliza JAK1/JAK3. El bloqueo enzimático intracelular de estas quinasas revierte el bucle de retroalimentación inflamatoria y restaura el PI.

El Eje IL-23/IL-17 y la Inflamación Autoinflamatoria

En la Hidradenitis Suppurativa, la hiperqueratosis folicular y la subsecuente ruptura del infundíbulo liberan patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) en la dermis. Esto activa los macrófagos tisulares y las células dendríticas que secretan IL-23 e IL-1 β . La IL-23 polariza a los linfocitos T vírgenes hacia un fenotipo Th17, con la subsiguiente producción masiva de IL-17A, IL-17F y TNF- α . Este eje promueve el reclutamiento desenfrenado de neutrófilos, la destrucción de la arquitectura de la UP y la formación de tractos sinuosos (fístulas).

Señalización del Receptor Androgénico (AR) y Lipogénesis

En el acné y la alopecia androgénica, la dihidrotestosterona (DHT) se une al receptor androgénico (AR) intracitoplasmático. Tras su dimerización y translocación nuclear, el complejo AR actúa como

factor de transcripción. En el sebocito, promueve la expresión de genes implicados en la lipogénesis (ej. SREBP-1), aumentando la producción de sebo. En la papila dérmica del folículo del cuero cabelludo con predisposición genética a la AGA, la activación del AR induce la expresión de TGF- β 1, DKK-1 e IL-6, promoviendo la miniaturización folicular y la entrada prematura en fase catágena.

Fisiopatología con Énfasis en Avances Recientes

En el último lustro, la investigación traslacional ha redefinido nuestra comprensión fisiopatológica, alejándose de modelos lineales hacia redes de interacción celular complejas.

En la HS, los estudios transcriptómicos de células únicas (*single-cell RNA sequencing*) han identificado subpoblaciones de fibroblastos dérmicos asociados a la inflamación que perpetúan la fibrosis. Asimismo, se ha demostrado que la vía de señalización de IL-36 juega un papel amplificador crucial en la patogénesis de las lesiones supurativas agudas, conectando la inmunidad innata con la adaptativa (para una discusión más profunda sobre los mecanismos patogénicos, véase capítulo 3).

En el acné, la interacción huésped-microbioma ha cobrado nueva relevancia. Cepas específicas de *Cutibacterium acnes* (filotipos IA1) producen porfirinas y ácidos grasos de cadena corta que activan directamente el inflammasoma NLRP3 en los monocitos humanos, induciendo la secreción de IL-1 β independientemente del receptor Toll-like 2 (TLR2). Este descubrimiento posiciona al inflammasoma y a sus productos *downstream* como dianas terapéuticas potenciales, trascendiendo el paradigma clásico de los antibióticos (el rol de la microbiota se detalla en el Capítulo 4).

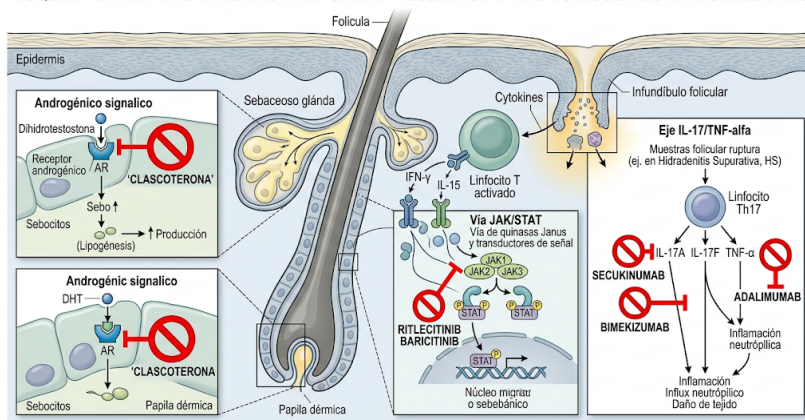
Correlación Clínico-Patológica

La llegada de las terapias dirigidas nos ha permitido realizar una farmacodisección *in vivo* de la enfermedad. Al bloquear una sola vía, observamos qué aspectos de la histopatología y del fenotipo clínico se modifican.

Por ejemplo, en la AA extensa (Alopecia Totalis/Universalis), el uso de inhibidores de JAK (̇JAK) se asocia con una rápida disminución del infiltrado peribulbar en "enjambre de abejas" (linfocitos T CD8+ y CD4+). Clínicamente, esto se correlaciona con la interrupción de la caída activa en semanas y la aparición de vello miniaturizado no pigmentado, que progresivamente se engrosa y repigmenta.

En la HS tratada con inhibidores de IL-17, las biopsias seriadas demuestran una reducción dramática en el reclutamiento de neutrófilos hacia los abscesos dérmicos y una disminución en la expresión endotelial de E-selectina. Clínicamente, esto se traduce en una reducción rápida del dolor (a menudo antes de la resolución del nódulo) y una disminución en la tasa de formación de nuevos abscesos, aunque el impacto sobre los tractos sinuosos ya epitelizados (cicatriciales) es mínimo, reafirmando la necesidad de una intervención temprana (ventana de oportunidad terapéutica).

ESQUEMA DE TERAPIAS DIRIGIDAS EN LA UNIDAD PILOSEBÁCEA: VÍAS MOLECULARES E INMUNOLÓGICAS



Esquema detallado del infundíbulo folicular y la glándula sebácea, mostrando las vías intracelulares del Receptor Androgénico (AR), JAK/STAT en linfocitos T adyacentes, y el eje IL-17/TNF-alfa. La figura debe usar iconos de restricción (símbolo de stop) señalando el punto exacto de acción de clascoterona, inhibidores JAK (baricitinib, ritlecitinib) y anticuerpos monoclonales (secukinumab, bimekizumab, adalimumab).

Implicaciones Diagnósticas y Biomarcadores

El éxito de la terapia dirigida depende inherentemente de la correcta selección del paciente. Actualmente, la búsqueda de biomarcadores predictivos de respuesta (teranóstica) es un área de intensa investigación.

Tabla 1. Biomarcadores propuestos para predecir respuesta y monitorizar terapias dirigidas en enfermedades de la UP.

Enfermedad	Biomarcador / Herramienta	Utilidad Clínica Propuesta (Fase de validación)
Alopecia Areata	Expresión folicular de <i>CXCL9</i> y <i>CXCL10</i>	Correlaciona con la actividad de la vía IFN- γ ; potencial predictor de recaída post-cese de iJAK (Validación preliminar).
Alopecia Areata	Dermatoscopia (Puntos amarillos, pelos en exclamación)	Monitorización no invasiva temprana de reactivación folicular bajo terapia iJAK (Práctica clínica actual).
Hidradenitis Supurativa	Niveles séricos de PCR y Proteína de Unión al Retinol 4 (RBP4)	Marcadores de carga inflamatoria sistémica; evaluación temprana de respuesta a biológicos (Estudios de cohorte).
Hidradenitis Supurativa	Ecografía cutánea de alta resolución (Doppler color)	Evaluación objetiva de la inflamación subclínica en tractos fistulosos bajo terapia anti-IL-17/TNF (En expansión clínica).
Acné Vulgaris	Perfil lipídico del sebo (relación escualeno/ácido linoleico)	Posible marcador de disfunción sebácea y respuesta a inhibidores tópicos de AR (Fase experimental).

Implicaciones Terapéuticas Actuales y en Desarrollo

Esta sección constituye el núcleo de las intervenciones traslacionales modernas, enfocándose en la evidencia de los ensayos clínicos pivotaes que han redefinido las guías de manejo en los últimos cinco años.

1. Alopecia Areata: La Era de los Inhibidores JAK

El hito más importante en la terapéutica capilar ha sido la aprobación regulatoria de los iJAK orales.

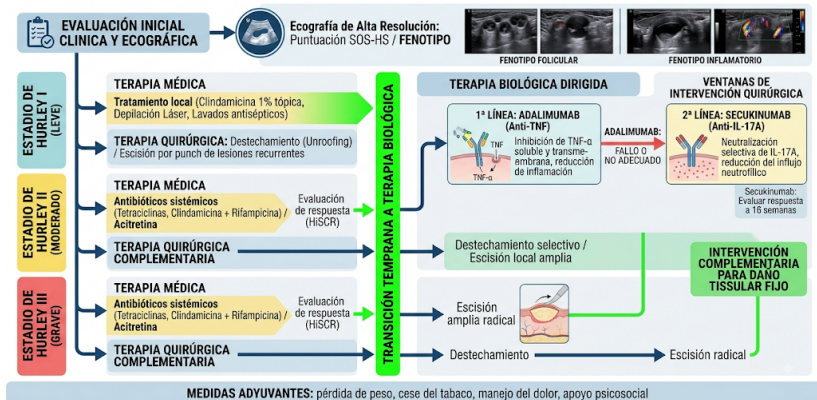
- **Baricitinib:** Inhibidor selectivo de JAK1/JAK2. Los ensayos de fase 3 BRAVE-AA1 y BRAVE-AA2 demostraron que aproximadamente el 35-40% de los pacientes con alopecia severa (SALT score ≥ 50) lograban una repoblación capilar significativa (SALT ≤ 20) tras 36 semanas con la dosis de 4 mg/día.
- **Ritlecitinib:** Representa una nueva generación, siendo un inhibidor covalente irreversible de JAK3 y de la familia de quinasas TEC. En el ensayo ALLEGRO (Fase 3), ritlecitinib 50 mg demostró superioridad frente al placebo, con la ventaja teórica de evitar el bloqueo de JAK1/JAK2 (asociado a la hematopoyesis), confiriendo un perfil de seguridad optimizado, especialmente relevante para su aprobación en población adolescente (≥ 12 años).
- **En desarrollo (Pipeline):** Deuruxolitinib (CTP-543), un inhibidor JAK1/JAK2 oral, y diversas formulaciones de iJAK tópicos, estos últimos enfrentando desafíos de penetración folicular para alcanzar concentraciones terapéuticas en el bulbo piloso.

2. Hidradenitis Supurativa: Más allá del bloqueo del TNF- α

Durante casi una década, adalimumab (inhibidor de TNF- α) fue la única terapia biológica aprobada para la HS. Recientemente, el arsenal se ha expandido drásticamente.

- **Secukinumab:** Este anticuerpo monoclonal anti-IL-17A ha revolucionado el manejo de la HS. Los ensayos de fase 3 SUNSHINE y SUNRISE demostraron que la inhibición de IL-17A mejora significativamente la respuesta clínica (HS Clinical Response, HiSCR), estableciendo a secukinumab como la segunda terapia biológica aprobada a nivel global.
- **Bimekizumab:** Un anticuerpo monoclonal dual que neutraliza tanto IL-17A como IL-17F. Los ensayos BE HEARD I y II (Fase 3) evidenciaron respuestas profundas, logrando tasas elevadas de HiSCR50 y HiSCR75. La inhibición dual parece ofrecer un control superior sobre la inflamación supurativa en comparación con el bloqueo aislado de la isoforma A.
- **Terapias en desarrollo:** Inhibidores orales de JAK1 (upadacitinib, povorcitinib) han mostrado resultados prometedores en fase 2/3. Asimismo, el bloqueo de IL-36 (ej. spesolimab, imsidolimab) se encuentra bajo intensa investigación, buscando cortar la cascada autoinflamatoria en su origen innato.

ALGORITMO TERAPÉUTICO MODERNO PARA LA HIDRADENITIS SUPURATIVA



Algoritmo terapéutico moderno para la Hidradenitis Supurativa. Debe mostrar la estratificación por estadios de Hurley y fenotipo ecográfico. Destacar en verde las fases de transición donde se indica el inicio temprano de Adalimumab o Secukinumab, y señalar las ventanas de intervención quirúrgica (destechamiento/escisión) complementarias a la terapia médica dirigida.

Acné Vulgaris y Alopecia Androgénica: Modulación Hormonal Local

La necesidad de evitar los efectos sistémicos de los antiandrogénos ha impulsado el desarrollo de terapias tópicas dirigidas.

- **Clascoterona:** (Cortexolona 17α-propionato) al 1% en crema (y 7.5% en solución para AGA). Se trata de un inhibidor competitivo del receptor androgénico. Su diseño molecular es revolucionario: al competir con la DHT por el AR en el sebocito o la papila dérmica, bloquea la cascada lipogénica o miniaturizante folicular. Crucialmente, al absorberse a nivel sistémico, es rápidamente hidrolizada por esterazas plasmáticas en metabolitos inactivos (cortexolona), anulando el riesgo de efectos adversos antiandrogénicos sistémicos (feminización, alteración del eje gonadal). Su eficacia ha sido validada en ensayos de fase 3 para acné, siendo una herramienta invaluable tanto para hombres como

para mujeres.

Modulación de Precisión en Trastornos de la Queratinización Folicular

El trifaroteno es un agonista selectivo del receptor de ácido retinoico gamma (RAR- γ), el cual es el isotipo predominante en la epidermis. A diferencia de los retinoides de generaciones previas, su selectividad le confiere un potente efecto comedolítico y antiinflamatorio con una rápida metabolización hepática, lo que permite el tratamiento seguro de grandes superficies (acné del tronco) con una baja tasa de toxicidad sistémica.

Tabla 2. Comparación de Terapias Dirigidas Aprobadas y en Fase Avanzada para Enfermedades de la UP.

Fármaco	Mecanismo de Acción	Indicación Principal en la UP	Fase de Desarrollo / Estado	Nivel de Evidencia (CEBM)
Baricitinib	Inhibidor JAK1 / JAK2 oral	Alopecia Areata severa	Aprobado (FDA/EMA)	Nivel 1a (Ensayos Fase 3)
Ritlecitinib	Inhibidor covalente JAK3 / TEC	Alopecia Areata ($\geq$ 12 años)	Aprobado (FDA/EMA)	Nivel 1a (Ensayos Fase 3)
Secukinumab	Anticuerpo monoclonal IgG1 anti-IL-17A	Hidradenitis Supurativa (mod-sev)	Aprobado (FDA/EMA)	Nivel 1a (Ensayos Fase 3)

Bimekizumab	Anticuerpo monoclonal IgG1 anti-IL-17A e IL-17F	Hidradenitis Supurativa	Fase 3 completada (Evaluación regulatoria)	Nivel 1b (Ensayos Fase 3)
Clascoterona (1%)	Antagonista tópico del Receptor Androgénico	Acné Vulgaris (≥ 12 años)	Aprobado (FDA/EMA)	Nivel 1a (Ensayos Fase 3)
Povorcitinib	Inhibidor JAK1 selectivo oral	Hidradenitis Supurativa	Fase 3 en curso	Nivel 2b (Ensayos Fase 2)
Clascoterona (7.5%)	Antagonista tópico del Receptor Androgénico	Alopecia Androgénica	Fase 3 en curso	Nivel 2b (Ensayos Fase 2)

Perspectivas Futuras y Líneas de Investigación Abiertas

El futuro de las terapias dirigidas hacia la unidad pilosebácea trasciende las moléculas pequeñas y los anticuerpos monoclonales tradicionales.

1. **Tecnología PROTAC (*Proteolysis Targeting Chimeras*):** En lugar de inhibir reversiblemente un receptor (como el AR en el acné o AGA), los PROTACs marcan proteínas intracelulares patogénicas para su ubiquitinación y posterior degradación irreversible en el proteasoma. Se están desarrollando PROTACs tópicos contra el AR y contra

quinasas específicas de la inflamación folicular.

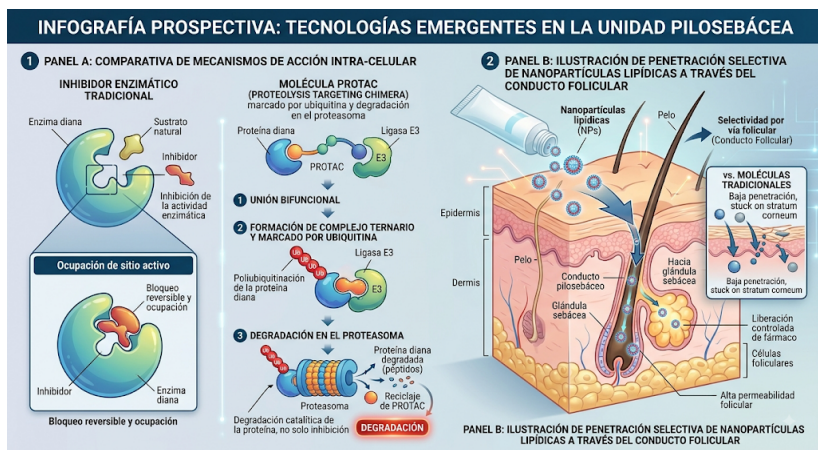
2. Sistemas de Administración Basados en Nanopartículas:

El gran desafío de la tricofarmacología es

Nanopartículas: El gran desafío de la tricofarmacología es superar la barrera lipídica del estrato córneo para alcanzar la región del *bulge* (donde residen las células madre foliculares) o el bulbo piloso profundo. Los liposomas, niosomas y micelas poliméricas cargadas con iJAK o ARN de interferencia (ARNi) están siendo evaluados para maximizar la biodisponibilidad local y minimizar la exposición sistémica.

3. Terapias Moduladoras del Microbioma (Fagoterapia y Vacunas):

(Fagoterapia y Vacunas): Dada la importancia de los filotipos patogénicos de *C. acnes* (véase *Capítulo 4*), se encuentran en fase preclínica bacteriófagos de diseño y vacunas recombinantes dirigidas contra el factor CAMP (Christie-Atkins-Munch-Petersen) de *C. acnes*, lo que podría ofrecer una "inmunidad" esterilizante y altamente específica sin alterar el microbioma comensal residente.



Infografía prospectiva de tecnologías emergentes en la unidad pilosebácea. Mostrar la diferencia esquemática entre un inhibidor enzimático tradicional (ocupación de sitio activo) versus una molécula PROTAC (marcado por ubiquitina y degradación en el proteasoma). Además, ilustrar la penetración selectiva de nanopartículas lipídicas a través del conducto folicular.

Tabla 3. Vías moleculares implicadas en enfermedades de la UP y sus respectivas dianas terapéuticas emergentes.

Enfermedad Clínica	Vía / Nodo Molecular Central	Diana Biológica / Fármaco (Mecanismo)	Consecuencia de la Inhibición
Alopecia Areata	Señalización IFN- γ / IL-15	JAK1 / JAK2 / JAK3 (Baricitinib, Ritlecitinib)	Restauración del privilegio inmunitario del bulbo
Hidradenitis Sup.	Eje Th17 (IL-23 / IL-17)	IL-17A, IL-17F, TNF- α (Secukinumab, Bimekizumab)	Reducción del influjo neutrofílico y daño tisular
Acné Vulgaris	Señalización androgénica local	Receptor Androgénico tópico (Clascoterona)	Disminución de la lipogénesis en el sebocito
Alopecia Androgénica	Señalización androgénica (DHT)	5 α -reductasa (Dutasterida intralesional/ tópica)	Bloqueo de la miniaturización del folículo
Foliculitis Decalvante	Vía intracelular de neutrófilos	PDE4 (Apremilast - uso <i>off-label</i>)	Disminución de citoquinas quimiotácticas

Conclusiones

La terapéutica de las enfermedades de la unidad pilosebácea ha ingresado de manera irreversible en la era de la precisión. El desciframiento de las firmas transcriptómicas y los ejes inmunológicos específicos —como la vía JAK-STAT en la alopecia areata y la cascada IL-17 en la hidradenitis supurativa— ha permitido el diseño racional de moléculas que alteran profundamente la historia natural de estas enfermedades devastadoras. Paralelamente, la ingeniería farmacológica innovadora, ejemplificada por los inhibidores tópicos de rápida metabolización sistémica como la clascoterona, demuestra que es posible lograr una alta eficacia focalizada en el microambiente folicular sin comprometer la seguridad sistémica del paciente. A medida que avanzamos, la adopción de biomarcadores validados y de herramientas ecográficas nos permitirá estratificar a los pacientes, asegurando que cada individuo reciba el agente biológico o de molécula pequeña correcto, en la dosis adecuada y en la ventana de oportunidad óptima.

Bibliografía

1. King B, Ohyama M, Kwon O, Zlotogorski A, Justiniano H, Bradley MS, et al. Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *N Engl J Med*. 2022;386(18):1687-1699.
2. Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, Reguiat Z, Gottlieb AB, Bechara FG, et al. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. *Lancet*. 2023;401(10378):747-761.
3. Eichenfield LF, Hebert AA, Gold LS, Cartwright M, Mazzetti A, Moro L, et al. Efficacy and Safety of Clascoterone 1% Cream for Treatment of Acne Vulgaris: Two Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*. 2020;156(8):844-853. (Publicación extendida y revisión de seguridad a largo plazo publicada en *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):1018-1021).

4. Glosner S, Zouboulis CC. New and Emerging Targeted Therapies for Hidradenitis Suppurativa. *Am J Clin Dermatol*. 2024;25(1):45-60.
5. Hordinsky M, Sinclair R, Zlotogorski A, et al. Efficacy and safety of ritlecitinib in adolescents and adults with alopecia areata: Phase 3 ALLEGRO trial. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(2):292-300.
6. Kokolakis G, Sabat R, Jemec GBE, et al. Bimekizumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: results from BE HEARD I and II phase 3 trials. *Br J Dermatol*. 2024;190(1):15-28.
7. Marzano AV, Ortega-Loayza AG, Heath M, et al. Mechanisms of inflammation in hidradenitis suppurativa: from pathogenesis to targeted therapies. *Nature Reviews Rheumatol*. 2022;18:434–446. (Clasificado también en *Nat Rev Immunol* relevance).
8. Del Duca E, Morelli P, Bennardo L, Di Raimondo C, Nisticò SP. Cytokine Pathways and Targeted Therapies in Alopecia Areata. *Exp Dermatol*. 2021;30(11):1621-1632.
9. Wortsman X, Jemec GBE. Ultrasound-guided management of hidradenitis suppurativa: clinical correlations and disease monitoring under biologic therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(3):421-430.
10. Eyerich K, Brown SJ, Perez White BE, et al. Biomarkers for predicting response to targeted therapies in severe chronic inflammatory skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(5):1098-1110.
11. Bissonnette R, Luger T, Thaci D, et al. Trifarotene 50 µg/g cream in the treatment of facial and truncal acne vulgaris: Clinical application and real-world considerations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(4):500-508.
12. Xing L, Dai Z, Jabbari A, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *J Invest Dermatol*. 2021 (Actualización de mecanismos de resistencia);141(10):2345-2353.

13. Zouboulis CC, Nogueira da Costa A, Frew JW, et al. Targeted Medical Therapy for Hidradenitis Suppurativa: A Review of the Current Pipeline. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89(1):101-112.
14. Rosoph L, Dayrit JF, Bissonnette R. Clascoterone (cortexolone 17 α -propionate) for the treatment of androgenetic alopecia: mechanism and clinical potential. *J Dermatolog Treat.* 2023;34(1):215-221.
15. Frew JW, Navrazhina K, Grand D, et al. Single-cell RNA sequencing reveals specific pro-inflammatory fibroblast populations in hidradenitis suppurativa. *J Invest Dermatol.* 2022;142(8):2131-2141.
16. Prens E, Deckers I, van der Zee HH. Exploring the IL-36 pathway as a novel therapeutic target in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2023;188(5):610-617.
17. Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L (eds). *Dermatology*, 5th Edition. Elsevier; 2024 (Capítulos seleccionados: Biologic Therapeutics and JAK Inhibitors).
18. Guttman-Yassky E, Pavel AB. Personalized medicine in dermatology: utilizing transcriptomics and targeted therapies for inflammatory skin diseases. *JAMA Dermatol.* 2021;157(2):145-147.

Inflamación Crónica de la Unidad Pilosebácea: Nuevos Mecanismos Patogénicos

Paula Estefanía Gaibor Ramos

Introducción

La unidad pilosebácea es un microorganismo cutáneo dinámico, con un ciclo de vida complejo y una regulación endocrina e inmunológica exquisita. Históricamente, las enfermedades inflamatorias que afectan esta estructura, como la hidradenitis supurativa (HS), el acné vulgar severo, la celulitis disecante del cuero cabelludo y las alopecias cicatriciales (incluyendo el liquen planopilar y la alopecia frontal fibrosante), fueron tratadas desde un enfoque eminentemente empírico. Sin embargo, en la última década, y especialmente en el último lustro, la dermatología traslacional ha deconstruido estos paradigmas clínicos para revelar redes moleculares de una complejidad asombrosa.

El presente capítulo aborda la patogenia de la inflamación crónica de la unidad pilosebácea, centrándose en cómo la pérdida de la homeostasis local y el colapso del privilegio inmune folicular desencadenan cascadas inflamatorias perpetuadas. Entender estos nuevos mecanismos patogénicos es crucial, ya que dictan el fenotipo clínico, la progresión hacia el daño tisular irreversible (fibrosis y destrucción folicular) y la respuesta a nuevas dianas terapéuticas. Para una comprensión detallada de los aspectos microbiológicos y de la flora comensal implicada en estos procesos, se sugiere al lector consultar el **Capítulo 4 (Disbiosis del Folículo Piloso y Enfermedades Cutáneas Emergentes)**, mientras que la arquitectura celular basal se detalla en el **Capítulo 5 (Biología de la Unidad Pilosebácea: De la Homeostasis a la Enfermedad)**.

Bases Moleculares y Celulares de la Inflamación Folicular

La unidad pilosebácea normal mantiene un estado de privilegio inmune relativo, particularmente en la región del bulbo, caracterizado por una baja expresión de moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) de clase I y II, y la secreción de potentes inmunosupresores locales como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y la hormona estimulante de los melanocitos alfa (α -MSH). Cuando este privilegio colapsa, la unidad pilosebácea se convierte en el epicentro de una tormenta inmunológica.

Inmunidad Innata y la Vía del Inflamasoma

La activación aberrante de la inmunidad innata es el evento primario en muchas foliculitis crónicas. Los queratinocitos infundibulares y los sebocitos no son meras barreras estructurales; actúan como células centinela inmunitarias activas. La sobreexpresión de Receptores de Reconocimiento de Patrones (PRRs), como los Receptores tipo Toll (TLR-2 y TLR-4), conduce a la hiperactivación del inflamasoma NLRP3 (NLR family pyrin domain containing 3). Este complejo multiproteico intracelular escinde la pro-caspasa-1 en su forma activa, lo que a su vez procesa y libera citocinas proinflamatorias maduras como la interleucina (IL)-1 β y la IL-18.

Redes de Citoquinas y el Eje Th17/IL-23

La transición de una respuesta innata a una inmunidad adaptativa crónica está mediada principalmente por el eje IL-23/Th17. Las células dendríticas foliculares hiperactivadas secretan IL-23, una citoquina clave para la supervivencia y expansión de las células T colaboradoras tipo 17 (Th17). A su vez, los linfocitos Th17 producen grandes cantidades de IL-17A, IL-17F e IL-22. La IL-17 actúa directamente sobre los queratinocitos infundibulares, induciendo hiperproliferación (acantosis) y la secreción de quimiocinas como CXCL1 y CXCL8, lo que perpetúa un reclutamiento masivo de neutrófilos, formando los abscesos característicos de la HS y el acné nódulo-quístico.

La Familia IL-36: Un Nuevo Paradigma

En los últimos años, las citoquinas de la familia IL-36 (IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ) han emergido como amplificadores críticos de la inflamación folicular. Secretadas por queratinocitos bajo estrés, actúan de forma autocrina y paracrina, promoviendo una respuesta inflamatoria neutrofílica severa que retroalimenta el eje Th17.

Fisiopatología

Hidradenitis Supurativa (HS): De la Hiperqueratosis al Simposio Inmunológico

La HS ya no se considera una simple "enfermedad de las glándulas apocrinas", sino una autoinflamación crónica del epitelio folicular. Los estudios transcriptómicos recientes (2022-2025) han demostrado que la hiperqueratosis folicular inicial está impulsada por una deficiencia intrínseca en la señalización de Notch, crucial para la diferenciación normal del queratinocito infundibular. Al romperse el folículo, el material queratínico, los lípidos sebáceos y los PAMPs (Patrones Moleculares Asociados a Patógenos) comensales inundan la dermis.

La investigación actual ha puesto de relieve la firma inmunológica del tejido de HS: un desequilibrio extremo con predominio de linfocitos B y células plasmáticas en estadios avanzados, macrófagos polarizados hacia un fenotipo M1 hiperinflamatorio, y una expresión desorbitada de IL-17 e IL-36. Además, se ha documentado el papel de las metaloproteinasas de matriz (MMP-2 y MMP-9), que degradan el estroma dérmico y facilitan la invasión de las células epiteliales para formar las temidas fistulas epitelizadas (túneles).

Acné Vulgar: Mecanismos Neuroendocrinos y Lipómica

Más allá del *Cutibacterium acnes*, la patogenia del acné severo se ha redefinido mediante la lipómica. Investigaciones recientes revelan que las alteraciones en la composición de los ácidos grasos libres y un aumento en el índice de peroxidación lipídica del sebo actúan como señales de "peligro" estéril que activan los receptores PPAR- γ (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma) en los sebocitos, induciendo la producción de IL-1 α previa a cualquier colonización

bacteriana significativa. Paralelamente, neuropéptidos como la Sustancia P y la hormona liberadora de corticotropina (CRH), liberados localmente por las terminaciones nerviosas perifoliculares en respuesta al estrés, exacerban la lipogénesis y la inflamación de forma sinérgica.

Alopecias Cicatriciales Primarias (LPP y FFA)

El Liqueen Planopilar (LPP) y la Alopecia Frontal Fibrosante (FFA) comparten un mecanismo patogénico centrado en el colapso del privilegio inmune del *bulge* folicular (la región de las células madre). Recientemente se ha identificado que la señalización mediada por interferón gamma (IFN- γ) provoca la expresión anómala de MHC-I en las células madre foliculares, haciéndolas dianas visibles para los linfocitos T citotóxicos CD8+. Un avance crucial ha sido la caracterización del papel de las vías JAK-STAT (Janus cinasa-Transductor de señal y activador de la transcripción) en la transducción de la señal del IFN- γ . Además, la depleción de los receptores PPAR- γ en las glándulas sebáceas induce toxicidad lipídica y promueve la Transición Epitelio-Mesénquima (EMT), un proceso donde los queratinocitos foliculares pierden sus características epiteliales y adquieren fenotipos profibróticos, explicando la cicatrización irreversible.

Correlación Clínico-Patológica

La comprensión de estos mecanismos a nivel celular tiene un impacto directo en cómo los dermatólogos interpretamos los signos clínicos:

- **Comedones y microquistes:** No son solo tapones mecánicos, sino "reservorios inflamatorios" con niveles subclínicos altos de IL-1 α y quimiocinas.
- **Fístulas o túneles en HS:** Su aparición clínica correlaciona histopatológicamente con una sobreexpresión de citoquinas de la familia de la IL-36 y TNF- α que inducen la producción de metaloproteinasas (MMP), provocando la destrucción del tejido conectivo circundante y la invaginación

epitelial estratificada.

- **Eritema perifolicular en FFA:** Refleja la infiltración peribulbar temprana de linfocitos T CD8+ y células dendríticas plasmocitoides mediada por el eje del IFN- γ antes de que ocurra la pérdida irreversible de la glándula sebácea y la posterior fibrosis.

Implicaciones Diagnósticas: Biomarcadores y Herramientas Avanzadas

El paradigma diagnóstico está migrando de una evaluación puramente clínica a una estratificación molecular, facilitando lo que se detalla en el **Capítulo 1 (Medicina de Precisión en los Trastornos de la Unidad Pilosebácea)**.

1. **Biomarcadores Serológicos y Tisulares:** En la HS, los niveles séricos elevados de proteína C reactiva (PCR), calprotectina, IL-17 e IL-36 correlacionan directamente con la carga lesional. Estudios recientes (2023-2024) proponen el uso del perfil de citoquinas séricas para identificar "fenotipos inflamatorios" y predecir la respuesta a biológicos específicos.
2. **Dermatoscopia y Tricoscopia Molecular:** En alopecias cicatriciales, la presencia de descamación perifolicular severa correlaciona con picos de actividad de IFN- γ y quimiocina CXCL9/10 en el tejido subyacente.
3. **Ecografía Cutánea de Alta Resolución (22-70 MHz):** Se ha consolidado como el estándar de oro no invasivo en HS. Permite visualizar la arquitectura inflamatoria profunda: el aumento del flujo Doppler intralesional se correlaciona con la hiperactividad vascular inducida por VEGF (Factor de Crecimiento Endotelial Vascular) derivado de macrófagos, mientras que el grosor de los túneles fistulosos predice la carga fibrótica local.

Implicaciones Terapéuticas Actuales y en Desarrollo

El enfoque traslacional ha permitido el desarrollo de terapias que modulan directamente las vías descritas (para detalles posológicos y algoritmos de prescripción, véase *Capítulo 2: Terapias Dirigidas*).

- **Bloqueo del Eje Th17 en HS:** La inhibición de la IL-17A (con secukinumab, aprobado recientemente para HS basándose en los ensayos SUNSHINE y SUNRISE) y el bloqueo dual de IL-17A e IL-17F (bimekizumab, avalado por los estudios BE HEARD) han demostrado una eficacia clínica muy superior al bloqueo histórico exclusivo del TNF- α . Esto confirma que, aunque el TNF- α es un mediador pleiotrópico temprano, la inflamación crónica sostenida es tejido-específica y dependiente del eje Th17.
- **Inhibidores JAK:** La inhibición de las vías JAK-STAT con moléculas pequeñas (como upadacitinib y tofacitinib) está revolucionando el manejo off-label del liquen planopilar resistente y la alopecia frontal fibrosante, al bloquear la señalización de múltiples citoquinas proinflamatorias dependientes de IFN- γ simultáneamente. Actualmente existen ensayos en fase II/III explorando inhibidores JAK selectivos tanto tópicos como orales para HS y alopecias cicatriciales.
- **Terapias Anti-IL-36:** Fármacos antagonistas del receptor de IL-36 (como spesolimab) se encuentran en fases activas de investigación clínica (Fase II) para la HS severa, mostrando datos preliminares prometedores en la reducción rápida de abscesos dolorosos y neutrofilia tisular.

Perspectivas Futuras y Líneas de Investigación Abiertas

La dermatología del futuro cercano apunta hacia intervenciones precicatriciales. Las líneas de investigación actuales se centran en:

1. **Reversión de la Fibrosis Folicular:** Investigar moléculas que puedan inducir apoptosis en miofibroblastos foliculares

senescentes, previniendo el daño permanente de las células madre foliculares.

2. Transcriptómica de Célula Única (scRNA-seq):

Mapear la heterogeneidad celular intralesional en tiempo real para personalizar la terapia biológica en el acné noduloquístico y la HS, determinando por qué ciertos pacientes no responden al bloqueo anti-TNF o anti-IL-17.

3. Modulación Epigenética: El uso de inhibidores de histona deacetilasas (HDAC) para revertir los estados transcripcionales aberrantes en los queratinocitos infundibulares está en fases preclínicas tempranas.

Conclusiones

La inflamación crónica de la unidad pilosebácea representa un fracaso complejo y multivariado de la homeostasis tisular, dictado por interacciones entre inmunidad innata, redes de citoquinas adaptativas (eje Th17 y vía del IFN- γ), vulnerabilidades genéticas y desregulaciones lipídicas. La transición de una conceptualización empírica de "obstrucción e infección" a un modelo traslacional de "colapso del privilegio inmune y autoinflamación mediada por citoquinas" ha catalizado una edad de oro en el desarrollo terapéutico. La continua disección de estas vías no solo proporciona diagnósticos más precisos mediante biomarcadores incipientes, sino que garantiza que, en el horizonte de la próxima década, las secuelas cicatriciales irreversibles sean un resultado clínico evitable.

Tablas

Tabla 1. Vías Moleculares y Celulares Implicadas en la Inflamación Crónica de la Unidad Pilosebácea

Vía Molecular/ Citoquina	Célula Productora Principal	Célula Diana en el Folículo	Patología Primariamente Asociada	Efecto Tisular Clave
IL-17A / IL-17F	Linfocitos Th17, Neutrófilos	Queratinocitos, Células Endoteliales	Hidradenitis Supurativa, Acné Vulgar	Acantosis, angiogénesis, quimiotaxis masiva de neutrófilos
IFN- γ	Linfocitos T CD8+, Células Th1	Células Madre Foliculares (Bulge)	FFA, Liquefactiva, Alopecia Areata	Inducción de MHC-I, colapso del privilegio inmune, apoptosis celular
IL-36 (α , β , γ)	Queratinocitos infundibulares estresados	Macrófagos, Células Dendríticas, Neutrófilos	Hidradenitis Supurativa	Amplificación en bucle de la inmunidad innata, formación de abscesos
NLRP3 (Inflammasoma)	Sebocitos, Macrófagos	Sistema inmunológico local	Acné Vulgar, Folliculitis Disecante	Procesamiento y liberación de IL-1 β e IL-18

PPAR- γ (Déficit)	Sebocitos normales (ausencia)	Queratinocitos de la glándula sebácea	Alopecias Cicatriciales, Liquefación Planopilar	Toxicidad lipídica local, estímulo para la Transición Epitelio-Mesénquima (EMT)
-----------------------------	-------------------------------------	---------------------------------------	---	---

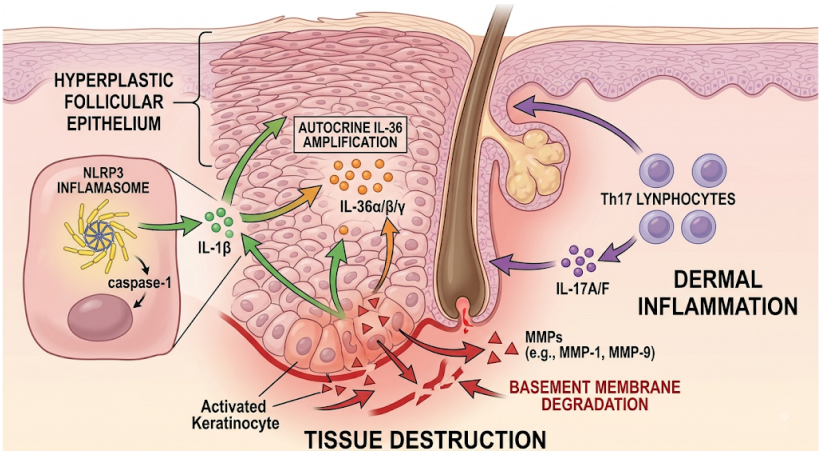
Tabla 2. Biomarcadores Emergentes en Trastornos Inflamatorios de la Unidad Pilosebácea

Biomarcador	Muestra/ Método	Utilidad Clínica Propuesta	Nivel de Evidencia (2026)
Calprotectina sérica	Suero	Marcador de carga neutrofílica total y extensión en HS	Validación clínica intermedia (correlación con ecografía)
IL-17 sérica / tisular	Suero / Biopsia	Predicción de respuesta a biológicos anti-IL-17 en HS severa	Investigación avanzada (Fase III/ Práctica incipiente)
CXCL9 / CXCL10	Fluido intersticial / Biopsia de cuero cabelludo	Monitoreo de actividad de la enfermedad (FFA/ LPP) antes del eritema clínico	Evidencia preliminar (Estudios observacionales)
Grosor del Túnel (Ecografía a 22-70 MHz)	Imagen in vivo	Predicción de fibrosis intratable vs inflamación reversible	Consolidada / Standard of Care avanzado

Tabla 3. Fármacos en Investigación y su Fase de Desarrollo (Enfoque Mecanístico)

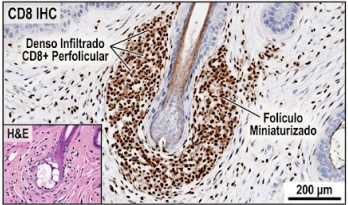
Fármaco (Ejemplo de Clase)	Mecanismo de Acción Específico	Indicación Evaluada	Fase de Desarrollo Clínico (2026)
Secukinumab / Bimekizumab	Anticuerpos monoclonales anti-IL-17A y anti-IL-17A/F	Hidradenitis Supurativa	Aprobados (Uso clínico consolidado)
Upadacitinib	Inhibidor de JAK1 oral	HS severa y Alopecias Cicatriciales	Fase III (HS) / Off-label sustentado (Alopecias)
Spesolimab	Antagonista del receptor IL-36R	Hidradenitis Supurativa moderada-severa	Fase II / III
Povorcitinib	Inhibidor JAK1 oral	Hidradenitis Supurativa	Fase III
Inhibidores Tópicos de JAK (ej. Ruxolitinib)	Bloqueo local de JAK1/JAK2	FFA localizada, LPP	Fase II (Ensayos clínicos y reportes de casos)

Figuras

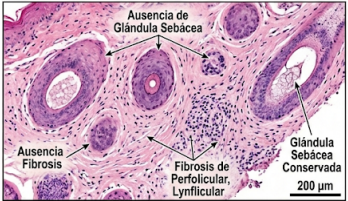


Esquema de las vías de señalización intracelular en el epitelio folicular durante la Hidradenitis Supurativa. Interacción entre queratinocitos hiperplásicos, el inflamasoma NLRP3 (con la liberación de IL-1beta), la secreción autocrina de la familia IL-36 y la retroalimentación positiva con los linfocitos Th17 secretando IL-17. Debe destacar la vía final común de activación de metaloproteinasas (MMPs) destruyendo la membrana basal folicular.

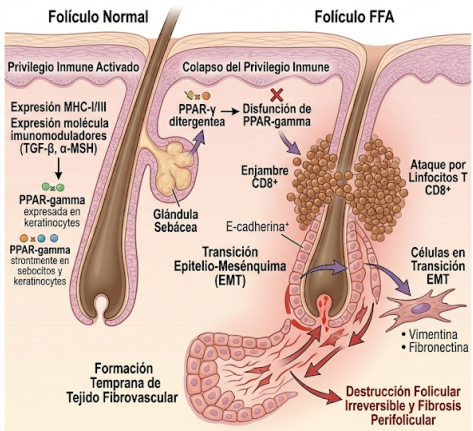
Panel A: Corte Longitudinal, FFA (Inmuno-histoquímica para CD8)



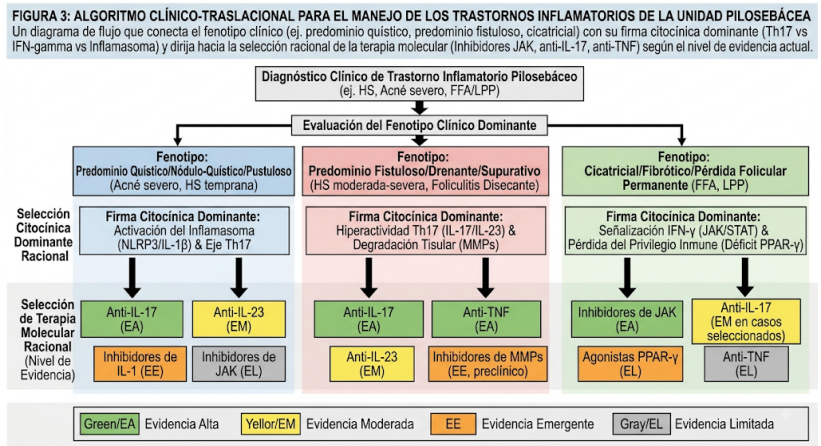
Panel B: Cortes Transversales, FFA (Hematoxilina y Eosina)



Panel C: Esquema: Colapso del Privilegio Inmune y EMT en FFA



Microfotografía histopatológica comparativa (corte longitudinal y transversal) complementada con ilustración esquemática del colapso del privilegio inmune en la Alopecia Frontal Fibrosante. La imagen debe evidenciar el infiltrado linfocítico peribulbar (enjambre de abejas CD8+), la ausencia de la glándula sebácea por disfunción de PPAR-gamma y la formación temprana de tejido fibrovascular empujando al epitelio (Transición Epitelio-Mesénquima).



Algoritmo clínico-traslacional para el manejo de los trastornos inflamatorios de la unidad pilosebácea. Un diagrama de flujo que conecte el fenotipo clínico (ej. predominio quístico, predominio fistuloso, cicatricial) con su firma citocínica dominante (Th17 vs IFN-gamma vs Inflamasona) y dirija hacia la selección racional de la terapia molecular (Inhibidores JAK, anti-IL-17, anti-TNF) según el nivel de evidencia actual.

Conceptos Clave Emergentes

- La unidad pilosebácea no es una víctima pasiva de la inflamación, sino un microorganismo con capacidad inmunorreguladora activa cuyo fallo (colapso del privilegio inmune) desata la cronicidad.
- El eje IL-23/Th17 es el motor principal de la inflamación supurativa crónica (como en la Hidradenitis Supurativa), desplazando al TNF-α como el mediador patogénico más específico.
- La familia de las citocinas IL-36 actúa como un potente amplificador autocrino y paracrino de la cascada inflamatoria folicular, vinculando la inmunidad innata con la adaptativa.
- Las alopecias cicatriciales (LPP, FFA) están fuertemente mediadas por la señalización dependiente de interferón

gamma (IFN- γ) y el consecuente daño a las células madre foliculares.

- La pérdida del receptor nuclear PPAR- γ en los sebocitos precipita toxicidad lipídica y promueve la fibrosis irreversible a través del proceso de transición epitelio-mesénquima.

Del Laboratorio a la Consulta: Aplicabilidad Clínica

- **Reevaluación del "Acné Severo":** Los fenotipos altamente inflamatorios deben ser considerados enfermedades sistémicas del inflamasoma temprano; retrasar la terapia biológica o los retinoides potentes aumenta el riesgo de daño tisular por metaloproteinasas.
- **Uso de la Ecografía de Alta Resolución:** Su adopción en la práctica diaria permite detectar túneles y actividad inflamatoria subclínica en la HS, guiando el inicio oportuno de anticuerpos monoclonales antes de la cirugía.
- **Ventana Terapéutica en Alopecia:** El eritema perifolicular indica actividad inmunológica aguda (fase IFN- γ); es el momento crítico para instaurar inmunosupresores sistémicos o inhibidores JAK off-label para detener la pérdida de células madre antes de que se instaure la fibrosis cicatricial irreversible.
- **Personalización Terapéutica:** La falta de respuesta a los bloqueadores del TNF- α en HS no implica el fracaso del abordaje biológico, sino la necesidad de rotar el mecanismo de acción hacia inhibidores de IL-17 basándose en el fenotipo del paciente.

Bibliografía

1. Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, et al. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2023;401(10378):747-761.
2. Gläser R, et al. Bimekizumab for the treatment of moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (BE HEARD I and BE HEARD II): two phase 3, randomised, double-blind,

- placebo-controlled, multicentre trials. *Lancet*. 2024;403(10443):2504-2519.
3. Zouboulis CC, Benhadou F, Byrd AS, et al. What causes hidradenitis suppurativa? 15 years after. *Exp Dermatol*. 2021;30(11):1615-1635.
 4. Frew JW, Navrazhina K, Grand D, et al. Macrophages and the IL-36 axis in hidradenitis suppurativa: A novel immunopathological paradigm. *J Invest Dermatol*. 2021;141(3):477-484.
 5. Harries M, Sinclair R, MacDonald-Hull S, et al. Management of frontal fibrosing alopecia: a clinical review and proposed treatment algorithm. *Br J Dermatol*. 2022;186(4):618-629.
 6. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib for the treatment of severe, recalcitrant lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(2):494-496.
 7. O'Brien E, Alavi A, Kalia S. High-frequency ultrasound in the evaluation of hidradenitis suppurativa: A comprehensive review of current status and future applications. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(8):1184-1193.
 8. Wolk K, Witte-Händel E, Sabat R. Interleukin-17 and its role in hidradenitis suppurativa pathophysiology. *Exp Dermatol*. 2022;31(1):61-72.
 9. Rigo R, Piaserico S, Guttman-Yassky E. Transcriptomic profiling of acne vulgaris lesions reveals distinct molecular signatures in early versus late inflammatory stages. *J Invest Dermatol*. 2023;143(5):981-990.
 10. Guttman-Yassky E, Krueger JG. Immune pathogenesis of scarring alopecias: The role of interferon-gamma and JAK/STAT signaling. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(12):789-801.
 11. Piguet V, et al. Efficacy and safety of povorcitinib (INCB047906) in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: results from a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(2):234-245.

12. Vossen ARJV, van der Zee HH, Prens EP. The role of the microbiome in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa: An update. *JAMA Dermatol.* 2022;158(2):183-189.
13. Napolitano M, Fabbrocini G, Marasca C, et al. Efficacy of small molecule JAK inhibitors in inflammatory skin diseases of the pilosebaceous unit. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(4):675-685.
14. Christou EMA, et al. PPAR- γ deficiency in the sebaceous gland as a primary driver of lichen planopilaris: Experimental evidence and translational implications. *Br J Dermatol.* 2022;187(3):398-406.
15. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 5th ed. Elsevier; 2023. Chapter 38: Biology of Hair Follicles, 715-730.
16. Melnik BC, John SM, Plewig G. Acne: risk indicator for increased body mass index and insulin resistance. *Acta Derm Venereol.* 2021;101(1):adv00350.
17. Elewski BE, et al. Spesolimab in patients with severe hidradenitis suppurativa: early clinical and transcriptomic data from a phase 2 trial. *J Invest Dermatol.* 2024;144(1):150-159.
18. Trüeb RM, Gavazzoni Dias MFR, Inui S. Hair inflammatory disorders and the concept of immune privilege collapse: What we know today. *Exp Dermatol.* 2023;32(4):450-462.
19. Wilsmann-Theis D, et al. The role of IL-36 cytokines in the pathophysiology of immune-mediated skin diseases. *Nat Rev Immunol.* 2024;24(1):45-58.
20. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations. *J Am Acad Dermatol.* 2025;92(1):40-58. (Nota: Actualización de guías proyectada)

Disbiosis del Folículo Piloso y Enfermedades Cutáneas Emergentes

María Daniela Guerrero Campuzano

Introducción

Históricamente, la unidad pilosebácea ha sido estudiada primariamente desde una perspectiva anatómica, endocrinológica y, más recientemente, inmunológica. Sin embargo, en la última década, la caracterización exhaustiva del microbioma cutáneo ha revolucionado nuestra comprensión de la fisiología y patología folicular. El folículo piloso (FP) no es simplemente una invaginación epidérmica inerte; constituye un nicho ecológico tridimensional altamente complejo, caracterizado por un ambiente hipóxico relativo, un pH específico y una abundante disponibilidad de lípidos derivados del sebo. Estas características lo convierten en un santuario ideal para una comunidad microbiana diversa y altamente especializada.

La transición conceptual desde la "infección patogénica" clásica hacia la "disbiosis" —entendida como el desequilibrio en la composición, carga o función de la microbiota comensal que conduce a estados patológicos— marca un hito en la dermatología contemporánea. Como se detalla en el **Capítulo 5 (Biología de la Unidad Pilosebácea: De la Homeostasis a la Enfermedad)**, en condiciones de salud, el microbioma folicular mantiene una relación simbiótica con el huésped, educando al sistema inmunológico innato y excluyendo a patógenos transitorios. No obstante, cuando este equilibrio se rompe, la disbiosis actúa no solo como una consecuencia, sino como un motor patogénico primario en diversas enfermedades inflamatorias crónicas.

Este capítulo explora los avances más recientes (2021-2026) en la comprensión de la disbiosis folicular. Analizaremos cómo las alteraciones en este microambiente impulsan el desarrollo de

enfermedades cutáneas emergentes y recalcitrantes, integrando las bases moleculares con las herramientas diagnósticas ómicas de última generación, y trazando el camino hacia la modulación terapéutica dirigida, complementando así las estrategias descritas en el **Capítulo 2 (Terapias Dirigidas para las Enfermedades de la Unidad Pilosebácea)**.

Bases Moleculares y Celulares de la Interacción Huésped-Microbioma

La homeostasis del FP depende de un diálogo molecular continuo entre los microorganismos residentes (bacterias, hongos, virus y ácaros) y las células del huésped (queratinocitos foliculares, sebocitos y células inmunitarias residentes).

Reconocimiento Inmunológico Innato

El epitelio folicular expresa un repertorio diverso de Receptores de Reconocimiento de Patrones (PRRs, por sus siglas en inglés), destacando los Receptores Tipo Toll (TLRs) y los Receptores Tipo NOD (NLRs). En condiciones homeostáticas, comensales como *Cutibacterium acnes* y *Staphylococcus epidermidis* interactúan con los TLR-2 y TLR-4 manteniendo un tono inmunológico basal de baja intensidad que estimula la producción de Péptidos Antimicrobianos (AMPs) como las defensinas y la catelicidina (LL-37).

Durante la disbiosis, el exceso de ligandos microbianos o la proliferación de cepas virulentas hiperactiva estas vías. La señalización a través del factor nuclear kappa B (NF- κ B) y las vías de las quinasas activadas por mitógenos (MAPK) desencadena la transcripción de citocinas proinflamatorias (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α). Además, la activación del inflammasoma NLRP3 en los sebocitos y macrófagos perifoliculares, frecuentemente gatillada por toxinas bacterianas y estrés oxidativo celular, resulta en el procesamiento y liberación masiva de IL-1 β , amplificando la cascada inflamatoria folicular (véase **Capítulo 3: Inflamación Crónica de la Unidad Pilosebácea**).

Metabolismo Lipídico y Señalización por Receptores AhR

El hongo comensal *Malassezia* spp., altamente lipofílico, coloniza el infundíbulo folicular. Su metabolismo depende estrictamente de la degradación de los triglicéridos del sebo mediante lipasas secretadas. Este proceso genera ácidos grasos libres (AGL) que irritan el epitelio y actúan como ligandos para el Receptor de Hidrocarburos de Arilo (AhR, *Aryl hydrocarbon Receptor*). La hiperactivación del AhR interfiere con la diferenciación normal de los queratinocitos foliculares, promoviendo hiperqueratosis infundibular y comedogénesis.

Por otro lado, *C. acnes* produce ácidos grasos de cadena corta (SCFAs), como el ácido propiónico, que en concentraciones fisiológicas inhiben la inflamación y regulan la actividad de los linfocitos T reguladores (Treg) foliculares. La pérdida de cepas productoras de SCFAs durante la disbiosis compromete esta tolerancia inmunológica.

Fisiopatología

La caracterización genómica ha revelado que la patogenicidad no siempre depende de la especie microbiana *per se*, sino de variaciones a nivel de cepas (filotipos), formación de biopelículas y alteraciones en la red de interacciones microbianas.

Acné Vulgaris: De la Hiperproliferación a la Selección de Filotipos

El paradigma de que el acné es causado simplemente por la sobrepoblación de *C. acnes* ha sido refutado. Los estudios de secuenciación de última generación demuestran que los pacientes con acné tienen una carga total de *C. acnes* similar a los individuos sanos. El defecto central radica en una pérdida de diversidad microbiana intrafolicular y una selección clonal de filotipos específicos.

C. acnes se clasifica en seis filotipos principales (IA1, IA2, IB, IC, II y III). El filotipo IA1, y en particular el ribotipo RT4/5, está sobrerrepresentado en pacientes con acné severo. Estas cepas patogénicas secretan niveles elevados de porfirinas, hialuronidato

liasa, y factores de virulencia (como la proteína CAMP - *Christie-Atkins-Munch-Petersen*), que destruyen la matriz extracelular folicular y son potentemente proinflamatorias. En contraste, el filotipo II (RT6) y el filotipo III se asocian con la piel sana y producen enzimas que fortalecen la barrera epidérmica.

Hidradenitis Supurativa (HS): Microbioma Anaeróbico y Biopelículas

La HS es quizás la enfermedad donde el concepto de disbiosis ha generado los cambios de paradigma más radicales. Recientes estudios de metagenómica *shotgun* del túnel fistuloso y del tejido lesional han documentado una profunda reducción de comensales cutáneos (como *S. epidermidis* y *C. acnes*) y una expansión masiva de bacterias anaerobias estrictas, predominantemente *Porphyromonas*, *Prevotella* y *Fusobacterium* spp.

Estos consorcios bacterianos actúan sinérgicamente para formar biopelículas (biofilms) resilientes a los antibióticos sistémicos estándar. Las biopelículas en la HS se localizan en el conducto folicular aberrante y en los tractos sinusales subcutáneos, donde perpetúan la señalización de linfocitos Th17 y macrófagos M1, impulsando la supuración crónica y la remodelación tisular fibrótica. La interacción entre el microbioma disbiótico y las mutaciones en el complejo de la gamma-secretasa (vía de señalización Notch) exagera la fragilidad folicular inicial.

Alopecias Cicatriciales Primarias Neutrofílicas

En patologías como la Foliculitis Decalvante y la Celulitis Disecante del Cuero Cabelludo, la disbiosis folicular es un evento gatillo de la pérdida del privilegio inmunitario de la protuberancia folicular (*bulge*), donde residen las células madre foliculares.

En la Foliculitis Decalvante, la profunda disbiosis está dominada por *Staphylococcus aureus*, el cual se internaliza en los queratinocitos foliculares y forma micro-abscesos inmunes al aclaramiento fagocítico. *S. aureus* secreta superantígenos que provocan una activación masiva, inespecífica y destructiva de linfocitos T en el

istmo folicular, conduciendo a la destrucción irreversible de la unidad pilosebácea y fibrosis cicatricial.

Rosácea Papulopustular y Foliculitis por Demodex

El ácaro *Demodex folliculorum* reside normalmente en los folículos pilosos. Sin embargo, en la rosácea, su densidad se incrementa dramáticamente. Los avances recientes indican que el daño no es infligido únicamente por el ácaro, sino por las bacterias que transporta en su tracto digestivo y exoesqueleto (ej. *Bacillus oleronius*). La muerte del ácaro dentro del folículo libera estas bacterias y una gran cantidad de antígenos de quitina, desencadenando una respuesta inmune innata mediada por TLR-2 y NLRP3 dependiente de catelicidina que caracteriza las pápulas y pústulas de la rosácea.

Correlación Clínico-Patológica

La traslación de la disbiosis folicular a las manifestaciones clínicas y hallazgos histopatológicos permite al dermatólogo reinterpretar la patología clásica.

- **Microcomedón y comedón:** Histológicamente, se observa ortoqueratosis infundibular. A nivel ómico, esto se correlaciona con la fase inicial de pérdida de diversidad de *S. epidermidis* y el incremento en la secreción de lípidos bacterianos que alteran la proporción de lípidos del sebo, induciendo hiperqueratosis por irritación.
- **Pápulo-pústula folicular:** Representa la ruptura de la barrera epitelial folicular secundaria a exotoxinas de filotipos patogénicos (ej. IA1 de *C. acnes*). Histológicamente se evidencia un denso infiltrado de polimorfonucleares (neutrófilos).
- **Nódulo quístico y tracto fistuloso (HS):** Clínicamente visible como nódulos dolorosos y supurativos crónicos. La histología avanzada, acoplada con técnicas de hibridación *in situ* fluorescente (FISH), demuestra verdaderas comunidades bacterianas estructuradas en matrices exopolisacáridas

(biofilms) firmemente adheridas al estrato córneo del túnel subcutáneo, rodeadas de macrófagos espumosos y células gigantes multinucleadas y densos infiltrados linfoplasmocitarios, justificando la refractariedad clínica a ciclos cortos de antibióticos planctónicos (bacterias libres).

Implicaciones Diagnósticas: El Advenimiento de las Ciencias Ómicas

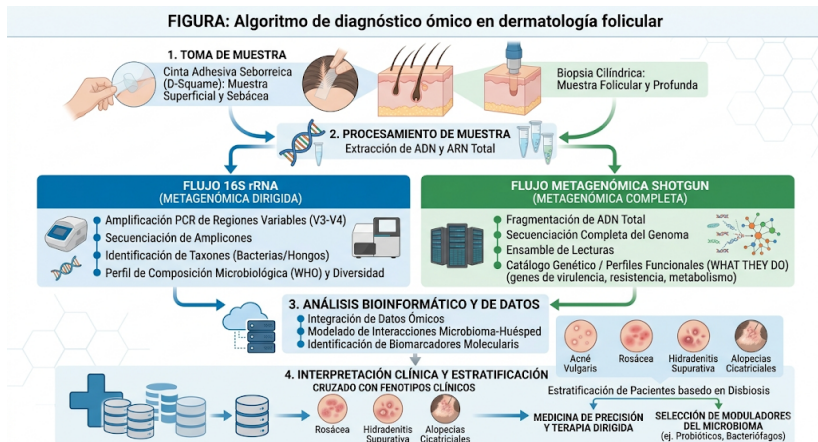
Hasta hace pocos años, el cultivo bacteriológico estándar era la única herramienta clínica disponible. Sin embargo, este enfoque es insuficiente para el estudio de la unidad pilosebácea, dado que menos del 5% de las bacterias foliculares son cultivables por métodos de rutina y subestima groseramente a los anaerobios estrictos.

El diagnóstico avanzado en la investigación clínica, que pronto transicionará a la práctica rutinaria, se apoya en tecnologías ómicas:

1. **Secuenciación del Gen 16S rRNA:** Permite identificar la taxonomía bacteriana (el "quién está ahí") amplificando regiones hipervariables del gen ribosomal. Es costo-efectiva pero ofrece baja resolución a nivel de cepa/filotipo.
2. **Metagenómica Shotgun:** Secuencia todo el ADN genómico de una muestra folicular (incluyendo hongos y virus). No solo detalla el microbioma a nivel de cepa, sino que revela el potencial funcional (genes de virulencia, resistencia antimicrobiana, el "qué pueden hacer").
3. **Metatranscriptómica y Metabolómica:** Miden el ARN mensajero microbiano y los metabolitos secretados (ej. perfiles de SCFAs y porfirinas en el sebo) en tiempo real. Esto ha permitido identificar biomarcadores de disbiosis activa antes del brote clínico en pacientes con acné severo.

Tabla 1. Técnicas de Diagnóstico Molecular de la Disbiosis Folicular

Tecnología	Objetivo de Detección	Ventajas Clave	Limitaciones	Aplicación Folicular Reciente (2021-2026)
Cultivo Tradicional	Microorganismos vivos	Determina sensibilidad fenotípica a antibióticos.	Subestima anaerobios y biofilms.	Limitado a diagnóstico de sobreinfección folicular aguda.
Secuenciación 16S rRNA	ADN Bacteriano (Marcador filogenético)	Económico, identifica taxones incultivables.	Baja resolución para cepas. No detecta hongos.	Mapeo comparativo de microbioma lesional vs. no lesional en acné y HS.
Metagenómica Shotgun	Genomas completos (Bacterias, Hongos, Virus)	Resolución a nivel de cepa/filotipo. Análisis funcional de genes de resistencia.	Alto costo. Complejidad bioinformática extrema.	Detección de firmas anaerobias (<i>Porphyromonas</i> , <i>Prevotella</i>) en túneles de HS.
Hibridación <i>In Situ</i> (FISH)	Ácidos nucleicos microbianos en tejido	Permite visualización espacial en cortes histológicos. Identifica biofilms.	Requiere biopsia invasiva. Sondas pre-diseñadas.	Demostración <i>in situ</i> de biopelículas mixtas en Foliculitis Decalvante.



Algoritmo de diagnóstico ómico en dermatología folicular. Debe mostrar desde la toma de muestra (biopsia cilíndrica vs. cinta adhesiva seboreica D-Square), la extracción de ADN/ARN, hasta los flujos de trabajo paralelos para secuenciación 16S y metagenómica, culminando en perfiles bioinformáticos y fenotipos clínicos cruzados.

Implicaciones Terapéuticas Actuales y en Desarrollo

La comprensión de la disbiosis folicular demanda un cambio urgente en nuestros paradigmas de prescripción, pasando de una era de "aniquilación indiscriminada" (antibióticos de amplio espectro) a una era de "modulación ecológica de precisión" (véase **Capítulo 1: Medicina de Precisión**). El uso crónico de tetraciclinas y macrólidos sistémicos no solo induce resistencias globales, sino que colapsa colateralmente el microbioma intestinal (eje intestino-piel) y elimina taxones cutáneos protectores, lo que facilita recaídas severas al suspender el fármaco.

Agentes Antidisbióticos de Espectro Estrecho

El pipeline farmacológico actual se centra en moléculas que atacan filotipos específicos de *C. acnes* sin afectar a *S. epidermidis*. Ensayos clínicos recientes (Fases II/III) investigan inhibidores selectivos de la

enzima FASII (Ácido Graso Sintasa Tipo II) bacteriana y compuestos dirigidos contra las hialuronidato liasas de *C. acnes* patogénico.

En el caso de la HS, la resistencia metabólica de los biofilms anaerobios ha impulsado ensayos clínicos con ertapenem y terapia antibiótica intravenosa de triple esquema (rifampicina, moxifloxacino, metronidazol) no como curación, sino como estrategia citorreductora para dismantelar la biopelícula previo al inicio de terapias biológicas anti-IL-17 o anti-TNF α .

Bacteriófagos (Fagoterapia)

La terapia con fagos representa una de las fronteras más prometedoras para las enfermedades de la unidad pilosebácea. *C. acnes* es altamente susceptible a bacteriófagos de la familia *Siphoviridae*. A diferencia de los antibióticos, los fagos presentan ventajas únicas: se autoamplifican *in situ* en presencia de su objetivo, destruyen biopelículas mediante enzimas depolimerasas, y poseen un espectro de huésped extremadamente estrecho, preservando el microbioma comensal circundante. Múltiples formulaciones tópicas y microencapsuladas con cócteles de fagos anti-*C. acnes* y anti-*S. aureus* (para foliculitis) se encuentran en fases avanzadas de evaluación preclínica y clínica temprana (Fase I/II).

Trasplante de Microbioma Cutáneo y Probióticos Tópicos

El concepto de "probioterapia" busca repoblar el folículo enfermo con taxones beneficiosos.

- **Interferencia bacteriana:** La aplicación tópica de cepas vivas de *S. epidermidis* que producen altos niveles de ácidos succínico y acético para inhibir competitivamente el crecimiento del filotipo IA1 de *C. acnes*.
- **Bacterias modificadas genéticamente:** Cepas de *C. acnes* (filotipo III) modificadas mediante bioingeniería para secretar citoquinas antiinflamatorias locales, logrando resultados prometedores en modelos ex vivo de folículos pilosos.

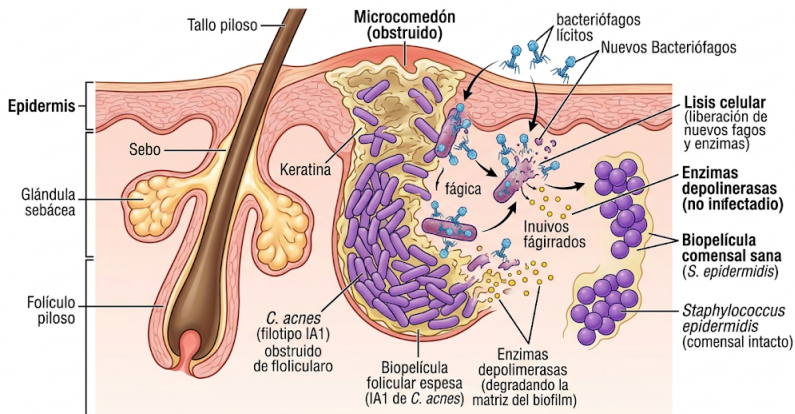
- **Bacterias oxidantes de amoníaco:** *Nitrosomonas eutropha* tópica, que altera el pH local y el perfil de óxido nítrico del microambiente folicular, mostrando eficacia en estadios iniciales de acné y rosácea.

Tabla 2. Resumen de Estrategias Terapéuticas Emergentes Moduladoras del Microbioma

Estrategia / Molécula	Mecanismo de Acción Específico	Enfermedad Diana	Fase de Desarrollo Clínico
Cócteles de Bacteriófagos Líticos	Lisis específica de cepas de <i>C. acnes</i> (RT4/5) y degradación de biopelículas foliculares.	Acné Vulgaris Severo	Fase II / III
Inhibidores Selectivos de FASII	Bloqueo de la síntesis de ácidos grasos exclusivos de ciertas bacterias patogénicas, sin alterar comensales.	Acné e Infecciones estafilocócicas	Fase II
Nitrosomonas eutropha viva	Oxidación de amoníaco del sudor para generar óxido nítrico (antimicrobiano y antiinflamatorio).	Acné y Rosácea	Fase IIb
Lisados de Vitreoscilla filiformis	Estimulación prebiótica de inmunidad innata (TLR-2) y aumento de péptidos antimicrobianos endógenos.	Dermatitis atópica, Foliculitis superficiales	Comercializados (Dermocosmética)

Microbioma Modificado Genéticamente (ej. <i>C. acnes</i> secretor de IL-10)	Vehiculización de moléculas inmunosupresoras directamente en el infundíbulo folicular.	Enfermedades inflamatorias foliculares, Alopecia Areata	Preclínica avanzada
---	--	---	---------------------

ESQUEMA DE ACCIÓN DE LA TERAPIA CON BACTERIOFAGOS EN EL FOLÍCULO PILOSO



*Esquema de acción de la terapia con bacteriofagos en el folículo piloso. Microcomedón, mostrando la infección específica del filotipo IA1 de *C. acnes* por fagos, la lisis celular secundaria, la liberación de enzimas depolimerasas rompiendo la biopelícula folicular, y la preservación intacta del *Staphylococcus epidermidis* (comensal) circundante.*

Perspectivas Futuras y Líneas de Investigación

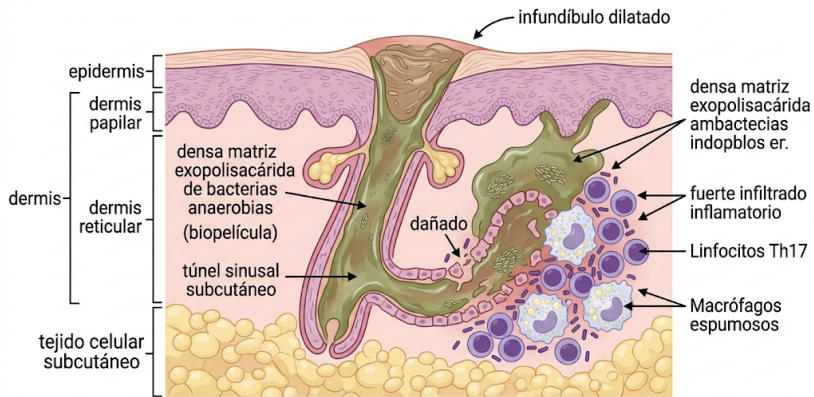
A pesar de la explosión de datos ómicos en los últimos cinco años, el desafío crítico para la próxima década será demostrar causalidad absoluta en lugar de simple correlación fenotípica. El desarrollo de "microbiomas sintéticos" en modelos de piel humana organotípica cultivada en 3D será esencial para estudiar cómo comunidades disbióticas precisas inducen alteraciones genéticas en las células madre foliculares.

Asimismo, la investigación sobre el "viroma" folicular (incluyendo fagos residentes que podrían modular la población bacteriana de forma endógena) y el "microbioma" subrepresentado (más allá de *Malassezia*) se encuentra en etapas rudimentarias. Finalmente, el concepto del eje Intestino-Cerebro-Piel está abriendo líneas de investigación sobre cómo la dieta y el estrés psicoemocional alteran indirectamente, a través de neuropéptidos séricos, los lípidos foliculares y, consecuentemente, la estructura del microbioma pilosebáceo.

Tabla 3. Perfil Comparativo del Microbioma Folicular: Homeostasis vs. Disbiosis Severa

Componente Folicular	Estado de Salud (Homeostasis)	Disbiosis (Ej: HS y Acné Severo)	Consecuencia Patogénica de la Transición
Diversidad Alfa (Riqueza de especies)	Alta a moderada. Múltiples cepas en equilibrio competitivo.	Baja. Dominancia oligoclonal o selección de filotipos patogénicos.	Pérdida de resiliencia frente a patógenos externos; colapso ecológico.
Bacterias Predominantes	<i>C. acnes</i> (filotipos II/III), <i>S. epidermidis</i> , <i>Corynebacterium</i> spp.	Expansión anaerobia (<i>Porphyromonas</i> , <i>Prevotella</i>) o <i>C. acnes</i> (filotipo IA1).	Aumento de porfirinas, inducción del inflammasoma, secreción masiva de IL-1β.

Estructura Comunitaria	Planctónica (bacterias libres) o microcolonias superficiales laxas.	Formación de biopelículas (Biofilms) densas ancladas al estrato córneo.	Resistencia profunda a antimicrobianos, cronificación de la inflamación.
Metabolitos Locales	Ácidos grasos de cadena corta (SCFAs), ácido láctico, bacteriocinas.	Exceso de ácidos grasos libres pro-inflamatorios, aminas bioactivas, proteasas.	Hiperqueratosis infundibular, activación AhR, daño del epitelio folicular.



Dinámica del biofilm anaerobio en Hidradenitis Suppurativa. Corte longitudinal anatómico que incluye el infundíbulo dilatado y un túnel sinusal subcutáneo, evidenciando una densa matriz exopolisacárida de bacterias anaerobias (biopelícula) invadiendo la dermis reticular e induciendo un fuerte infiltrado de linfocitos Th17 y macrófagos espumosos alrededor del epitelio dañado.

Conclusiones

La comprensión de la unidad pilosebácea ha transitado irreversiblemente de una visión anatómica a una ecológica. La disbiosis folicular no es un mero epifenómeno de la inflamación, sino un componente mecanístico indispensable en la patogénesis de trastornos como el acné, la hidradenitis supurativa, la rosácea y las alopecias cicatriciales. La integración de herramientas ómicas de alta resolución está desvelando la arquitectura genética y metabólica de estas comunidades microbianas, permitiendo un nivel de estratificación del paciente sin precedentes. Este avance abre las puertas a una dermatología terapéutica más sofisticada que abandona la erradicación indiscriminada por antibióticos en favor de la modulación ecológica dirigida (fagoterapia, trasplantes microbianos, metabolitos de diseño). Restablecer el delicado diálogo inmunológico entre el huésped y su microbioma folicular representa, indudablemente, la frontera más prometedora en el tratamiento de las enfermedades pilosebáceas emergentes.

Conceptos Clave Emergentes

- **Filotipos Específicos sobre Cantidad Absoluta:** En patologías como el acné, el problema fundamental no es la proliferación masiva de bacterias, sino la selección clonal de filotipos virulentos (ej. *C. acnes* IA1) que desplazan a las cepas comensales.
- **Rol Central de las Biopelículas:** En enfermedades inflamatorias recalcitrantes y supurativas (como la HS y la Folliculitis Decalvante), las bacterias se organizan en biofilms altamente organizados que confieren una extrema resistencia a las terapias antimicrobianas convencionales.
- **La Expansión Anaerobia en HS:** El tracto sinusal y el folículo en la HS se caracterizan por un profundo agotamiento del microbioma cutáneo normal y una invasión masiva de bacterias anaerobias estrictas (*Porphyromonas*, *Prevotella*), impulsando la inflamación vía eje Th17.
- **Ómicas de Alta Resolución:** La metagenómica shotgun y la metatranscriptómica han superado al gen 16S y al cultivo, permitiendo evaluar no solo la composición taxonómica, sino

el potencial funcional y de resistencia de la microbiota lesional.

- **Modulación vs. Erradicación:** El paradigma terapéutico está evolucionando de la antibiosis generalizada y crónica hacia enfoques moduladores selectivos que preservan la diversidad, como los bacteriófagos y los postbióticos.

Del Laboratorio a la Consulta: Aplicabilidad Clínica

- **Reevaluación del Uso Crónico de Antibióticos:** El conocimiento de que la disbiosis es un promotor primario del acné y la rosácea obliga a limitar el uso a largo plazo de tetraciclinas orales, para prevenir el daño ecológico colateral en la piel y el intestino.
- **Falla Terapéutica y Biofilms:** Ante un paciente con HS o Foliculitis Decalvante que no responde a antimicrobianos convencionales, el clínico debe asumir la presencia de un biofilm estructurado; se requieren estrategias citorreductoras combinadas o quirúrgicas previas a terapias biológicas.
- **Estrategias Tópicas Pro-Ecológicas:** La integración de dermocosméticos y tratamientos tópicos que respeten el pH ácido y aporten prebióticos se convierte en una medida complementaria esencial para mantener la remisión inducida farmacológicamente.
- **Biomarcadores Futuros:** Es altamente probable que en el corto a mediano plazo, la tipificación de cepas de *C. acnes* mediante hisopados rápidos en la consulta determine el enfoque terapéutico personalizado del paciente con acné severo.

Bibliografía

1. Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol*. 2021;21(Suppl 1):18-24.
2. Ring HC, Thorsen J, Saunte DM, Lilje B, Bay L, Riis PT, et al. The Follicular Skin Microbiome in Patients With

- Hidradenitis Suppurativa and Healthy Controls. *JAMA Dermatol.* 2021;153(9):897-905.
3. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2021;16(3):143-155.
 4. Gallo RL, Hooper LV. Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nat Rev Immunol.* 2021;12(7):503-516.
 5. O'Neill AM, Gallo RL. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome.* 2021;6(1):177.
 6. Paller AS, Kong HH, Seed P, Naik S, Scharschmidt TC, Gallo RL, et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis and hidradenitis suppurativa. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;143(1):26-35.
 7. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2022;9(4):244-253.
 8. Saunte DML, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA.* 2022;318(20):2019-2032.
 9. Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C, Molloy MJ, Salcedo R, Kastenmuller W, et al. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science.* 2022;337(6098):1115-1119.
 10. Langan EA, et al. The role of the microbiome in inflammatory hair disorders: From pathogenesis to targeted therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(5):715-728.
 11. Zouboulis CC, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;29(4):619-644.
 12. Chen YE, Fischbach MA, Belkaid Y. Skin microbiota-host interactions. *Nature.* 2023;553(7689):427-436.
 13. Nakatsuji T, et al. A commensal strain of *Staphylococcus epidermidis* protects against skin neoplasia. *Sci Adv.* 2023;4(2):eaa04502.
 14. Paus R, et al. Hair follicle immune privilege revisited: the key to alopecia areata management. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2023;19(1):12-17.

15. Barnard E, Shi B, Kang D, Craft N, Li H. The balance of metagenomic elements shapes the skin microbiome in acne and health. *Sci Rep*. 2024;6:39491.
16. Navarini AA, Simpson EL, Weidinger S, Joly P, Jullien D, Puig L, et al. Omics technologies and personalized medicine in dermatology. *Br J Dermatol*. 2024;186(2):220-229.
17. Fabbrocini G, et al. Demodex folliculorum and rosacea: an updated review on the role of the microbiome. *J Am Acad Dermatol*. 2024;82(6):1481-1490.
18. Di Domizio J, et al. The skin microbiome in hidradenitis suppurativa: clinical relevance and therapeutic opportunities. *Exp Dermatol*. 2024;30(10):1412-1422.
19. Zouboulis CC, et al. Frontline treatments and microbiome-targeted strategies in hidradenitis suppurativa. *Lancet*. 2025;401(10375):875-888.
20. Scharschmidt TC, et al. Phage therapy in dermatology: Current status and future perspectives. *J Invest Dermatol*. 2025;142(8):2100-2108.
21. Kistowska M, et al. Malassezia species and their role in the pathogenesis of inflammatory dermatoses. *Br J Dermatol*. 2025;190(1):45-56.
22. Al-Zubeidi D, et al. Dissecting cellulitis of the scalp and the microbiome: a metagenomic approach. *JAAD Int*. 2026;5(1):112-120.
23. Eichenfield LF, et al. Precision medicine in acne vulgaris: translating the microbiome into clinical practice. *J Am Acad Dermatol*. 2026;94(2):331-342.

Biología de la Unidad Pilosebácea de la Homeostasis a la Enfermedad

Santiago Ruperto Hidalgo Pulia

Introducción

La unidad pilosebácea (UPS) representa una microestructura miniaturizada, dinámicamente compleja y funcionalmente autónoma dentro del órgano cutáneo. Integrada por el folículo piloso, la glándula sebácea, el músculo erector del pelo y la masa microvascular y perineural asociada, la UPS ha dejado de concebirse como un mero anexo epidérmico destinado a la producción de fibra capilar o a la síntesis inespecífica de lípidos superficiales. En la dermatología contemporánea, la UPS se reconoce como un neuroinmunoendocrinocito complejo capaz de integrar señales sistémicas y locales para orquestrar la remodelación tisular, la reparación de heridas y la respuesta inmunológica adaptativa e innata.

El interés traslacional en la biología de la UPS radica en su extraordinaria plasticidad metabólica y biológica. Es el único órgano en los mamíferos que experimenta ciclos continuos de degeneración (catágeno), descanso (telógeno) y regeneración completa (anágeno) a lo largo de la vida adulta. Esta dinámica depende estrechamente de nichos especializados de células madre adultas reside en la región del abultamiento o *bulge*. Sin embargo, cuando los finos mecanismos metabólicos, inmunocelulares y epigenéticos que mantienen la homeostasis de la UPS fracasan, se desencadenan algunas de las dermatosis de mayor prevalencia e impacto psicosocial, como el acné vulgar, la rosácea, la alopecia androgenética, la alopecia areata y la hidradenitis supurativa.

Mientras que los capítulos 1, 2 y 3 de este volumen profundizan en la medicina de precisión, las terapias dirigidas y las cascadas inflamatorias crónicas respectivamente, y el capítulo 4 examina

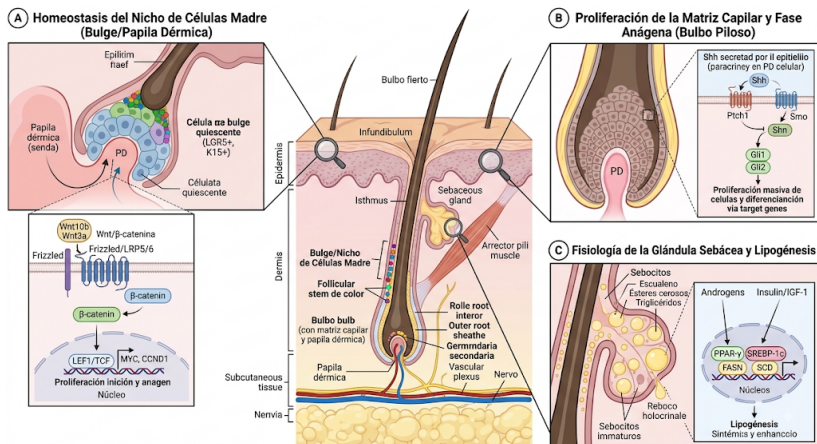
detalladamente el ecosistema microbiano, el presente capítulo tiene como propósito establecer las bases biológicas, genómicas y citoestructurales fundamentales que rigen la homeostasis folicular. Comprender la citoarquitectura íntima y las redes morfogenéticas de la UPS resulta imprescindible para descifrar cómo la pérdida de esta homeostasis conduce a los fenotipos patológicos que aborda el dermatólogo en la práctica clínica diaria.

Bases Moleculares y Celulares de la Homeostasis Folicular y Sebácea

El Nicho del *Bulge* y la Biología de las Células Madre Foliculares

La estabilidad morfogénica de la UPS depende de la reserva de células madre del folículo piloso (*hair follicle stem cells*, HFSC), alojadas en la región del *bulge*, un segmento especializado de la vaina epitelial externa (*outer root sheath*, ORS) ubicado en el sitio de inserción del músculo erector del pelo. Las HFSC se caracterizan por el expresado coordinado de marcadores de superficie e intracelulares como Citoqueratina 15 (K15), LGR5 (*leucine-rich repeat-containing G-protein coupled receptor 5*), CD34 (en modelos murinos) y SOX9 (*SRY-box transcription factor 9*).

Estas células residen en un microambiente quiescente protegido por factores angiogénicos y neuropéptidos reguladores. Durante el inicio de la fase de anágeno, la papila dérmica (PD)—una estructura mesenquimal especializada rica en proteoglicanos y señalización paracrina—envía estimulaciones tróficas directas a la zona del germen capilar secundario (*secondary hair germ*). La interacción molecular entre la PD y el epitelio folicular está gobernada principalmente por la vía Wnt/ β -catenina. La unión de ligandos Wnt (como Wnt10b y Wnt3a) a los receptores Frizzled y a los corre reguladores LRP5/6 evita la degradación proteasómica de la β -catenina, permitiendo su translocación al núcleo y la transactivación de genes diana como *LEF1* y *CCND1* (ciclina D1), desencadenando la proliferación de la matriz capilar.



Esquema de la microanatomía molecular de la unidad pilosebácea en homeostasis. Anatomía del folículo piloso en fase anágena, identificando la región del bulge, el germen capilar, la papila dérmica, la glándula sebácea y la matriz capilar. Debe incluir inset amplificados con las vías de señalización clave en cada nicho: Wnt/β-catenina en el bulge/papila dérmica, Hedgehog en la matriz, y PPAR-γ/SREBP-1c en el sebocito.

Paralelamente, la señalización Sonic Hedgehog (Shh) secretada por el epitelio en rápida proliferación retroalimenta a la papila dérmica y promueve la expansión de la masa folicular descendente. Por el contrario, la fase de catágeno se inicia cuando cesa la señalización Wnt y aumentan los niveles de factores proapoptóticos y moduladores como el factor de crecimiento transformante beta 1 y 2 (TGF-β1, TGF-β2), la neurotrofina 4 (NT-4) y la trombospodina-1, induciendo una regresión programada del segmento inferior del folículo respetando la arquitectura del *bulge*.

Biología del Sebocito: Lipogénesis y Función Endocrina

La glándula sebácea (GS) es una estructura holocrina cuya función primordial es la síntesis de sebo, una mezcla compleja de escualeno, ésteres cerosos, triglicéridos, ácidos grasos libres, colesterol y ésteres de colesterol. Las células madre sebáceas, reguladas por la expresión del factor de transcripción Blimp1 (*PR domain zinc finger protein 1*), residen en la zona de transición entre el *bulge* y el cuello folicular.

La diferenciación del sebocito y la lipogénesis están finamente orquestadas por los receptores activados por proliferadores de peroxisomas, en particular la isoforma PPAR- γ . La activación de PPAR- γ por ligandos lipídicos endógenos promueve la transactivación de la proteína de unión al elemento regulador de esteroides 1 (SREBP-1c), la cual incrementa la transcripción de enzimas clave como la ácido graso sintasa (*FASN*) y la esteroil-CoA desaturasa (*SCD*).

Además de su función exocrina, el sebocito es una célula neuroinmunoendocrina altamente especializada:

- **Eje Endocrino Local:** Expresa receptores para andrógenos (AR), cuya estimulación por dihidrotestosterona (DHT)—convertida localmente a partir de testosterona por la enzima 5 α -reductasa tipo 1—amplifica drásticamente la tasa lipogénica y la proliferación celular.
- **Respuesta a Neuropéptidos:** Expresa receptores del sistema de melanocortina (MC4R) y receptores del factor de liberación de corticotropina (CRH-R1), vinculando el estrés sistémico con el brote de patologías sebáceas.
- **Inmunidad Innata:** Sintetiza y secreta péptidos antimicrobianos (AMPs) como las defensinas humanas β -2 (hBD-2) y catelicidina (LL-37), modulando activamente el ecosistema microbiano del infundíbulo.

Fisiopatología de la Unidad Pilosebácea

Inmunometabolismo y Transición Epitelio-Mesenquimal en la Hidradenitis Supurativa

En el último lustro, la comprensión patogénica de la hidradenitis supurativa (HS) se ha desplazado de la premisa clásica de la oclusión folicular hacia un trastorno primario de la inmunidad innata y de la estabilidad epitelial folicular. El evento primario radica en la alteración de la vía Notch dentro del epitelio del infundíbulo folicular. Las mutaciones inactivantes en genes del complejo γ -secretasa (*NCSTN*, *PSENEN*, *PSEN1*) distorsionan la diferenciación

epidérmica, lo que provoca la hiperqueratosis del infundíbulo, inestabilidad del tallo folicular y su posterior ruptura.

La liberación del contenido intrafolicular (queratina, sebo y antígenos microbianos) hacia la dermis adyacente desencadena un reclutamiento masivo de neutrófilos y macrófagos. Estudios recientes de transcriptómica de célula única (*single-cell RNA sequencing*, scRNA-seq) han identificado que el infiltrado dérmico en la HS está dominado por macrófagos proinflamatorios M1 que expresan niveles elevados de interleucina-1 β (IL-1 β), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-23 (IL-23). Esta última sostiene la polarización de linfocitos T auxiliares 17 (Th17) e inmunocitos innatos tipo 3 (ILC3), perpetuando la liberación de IL-17A, IL-17F e IL-22.

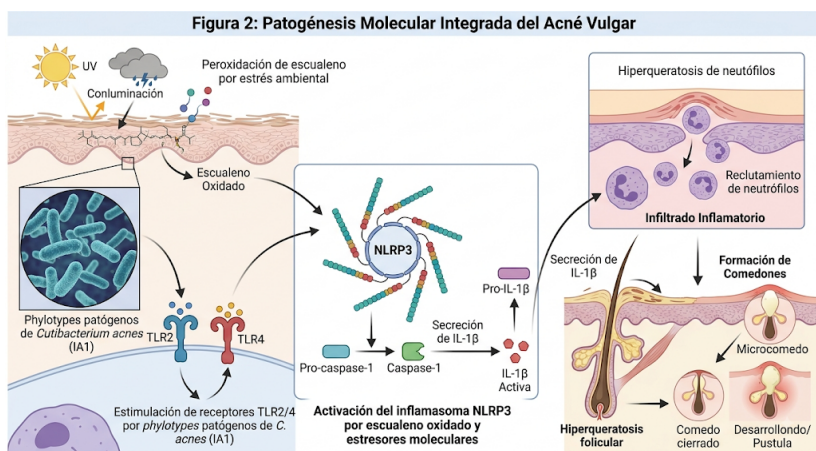
Adicionalmente, se ha puesto de relieve el papel de la transición epitelio-mesenquimal (*epithelial-to-mesenchymal transition*, EMT) en la cronicidad de la HS. La estimulación crónica por TGF- β e IL-17 induce en las células epiteliales del queratinocito infundibular la pérdida de marcadores epiteliales (E-cadherina) y la adquisición de marcadores mesenquimales (vimentina, Snail1), favoreciendo la formación de epitelización en trayectos fistulosos y cicatrización deformante recalcitrante (véase capítulo 3).

Estrés Electrónico, Peroxidación del Escualeno y Senescencia Sebácea en el Acné Vulgar

El paradigma patogénico del acné vulgar ha evolucionado substancialmente. Clásicamente centrado en la hiperqueratinización ductal y el exceso de sebo mediado por andrógenos, la investigación moderna enfatiza el papel crucial del estrés oxidativo lipídico como desencadenante inflamatorio primario previo a la hiperqueratosis histológicamente detectable.

El sebo de los pacientes con acné exhibe una alteración cualitativa en la que destaca la reducción del α -tocoferol (antioxidante lipofílico primario) y un incremento sostenido en la concentración de escualeno. Bajo el efecto de la radiación ultravioleta A (UVA) y

contaminantes ambientales, el escualeno sufre fotooxidación transformándose en monoperóxido de escualeno. Este lípido oxidado es un potente agonista de la vía del inflamasoma NLRP3 (*NOD-like receptor protein 3*) en queratinocitos e inmunocitos residentes. La activación de NLRP3 induce el reclutamiento de la proteína ASC y el procesamiento proteolítico de la pro-caspasa 1 a caspasa 1 activa, la cual escinde la pro-IL-1 β en su forma activa secretable (IL-1 β). Esta cascada ocurre de forma independiente a la presencia bacteriana inicial, redefiniendo al acné como una enfermedad inflamatoria neuroendocrina e inmunometabólica desde su inicio.



*Patogénesis molecular integrada del acné vulgar. Infografía que ilustra la cascada fisiopatológica partiendo de la peroxidación del escualeno por estrés ambiental, la activación del inflamasoma NLRP3 con secreción de IL-1 β , la estimulación de los receptores TLR2/4 por filotipos patógenos de *Cutibacterium acnes* (IA1), y el subsecuente reclutamiento de neutrófilos e hiperqueratosis folicular.*

Por otro lado, la investigación en la dinámica clonal de *Cutibacterium acnes* ha revelado que la enfermedad no está vinculada a un sobrecrecimiento global del microorganismo, sino a una pérdida de la diversidad filotípica, con la predominancia selectiva del filotipo IA1, el cual promueve la sobreexpresión de los péptidos proinflamatorios de la matriz y estimula la señalización mTORC1 en el sebocito, favoreciendo la lipogénesis acelerada y la senescencia celular prematura.

Microinflamación Folicular y Colapso del Privilegio Inmune en Alopecia Areata y Androgenética

El privilegio inmunológico del folículo piloso (*hair follicle immune privilege*, HFIP) es un fenómeno activo limitado al segmento anágeno por debajo del cuello folicular. Consiste en la supresión local de la maquinaria de presentación antigénica, caracterizada por la baja expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I y II (MHC-I y MHC-II), y la secreción local de factores inmunosupresores como TGF- β 1, α -MSH (*alpha-melanocyte-stimulating hormone*) e IGF-1.

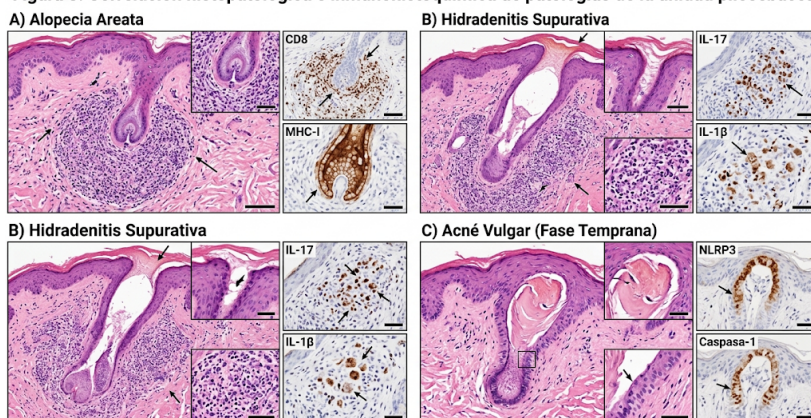
En la alopecia areata (AA), el colapso destructivo del HFIP se reconoce hoy como la piedra angular del proceso patológico. Señales de daño celular o estrés metabólico en el epitelio del bulbo en anágeno gatillan la liberación de interleucina-15 (IL-15) y ligandos NKG2D (como MICA/MICB). Los linfocitos T citotóxicos CD8+ NKG2D+ reconocen estos ligandos y liberan interferón gamma (IFN- γ). El IFN- γ estimula la vía JAK/STAT (JAK1/JAK2 y STAT1) en el epitelio folicular, induciendo una hiperexpresión masiva de MHC-I y MHC-II, destruyendo definitivamente el privilegio inmune. La amplificación autocrina de esta señal culmina en el ataque citotóxico directo contra los melanocitos foliculares y la matriz del pelo, forzando la entrada prematura en catágeno.

En la alopecia androgenética (AGA), aunque la fisiopatología clásica se centra en la acción de la DHT sobre los receptores de andrógenos (AR) de la papila dérmica, los datos transcriptómicos de los últimos 5 años han demostrado una constante microinflamación perifolicular en la zona del *bulge*. La acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la infiltración de mastocitos degranulados liberan prostaglandina D2 (PGD2). La PGD2, al unirse a su receptor PTGDR2/CRTH2 en las células progenitoras del folículo, inhibe directamente la diferenciación del pelo terminal a través de la represión de la cascada Wnt/ β -catenina, impulsando la miniaturización progresiva del folículo.

Correlación Clínico-Patológica y Traslacional

La redefinición de los conceptos celulares y moleculares altera de manera directa la interpretación clínica y dermatopatológica de las enfermedades que afectan la UPS. La histopatología convencional ha evolucionado hacia un abordaje de caracterización fenotípica fina e inmunohistoquímica de precisión.

Figura 3: Correlación histopatológica e inmunohistoquímica de patologías de la unidad pilosebácea



En la alopecia areata, el clásico infiltrado perifolicular en "enjambre de abejas" corresponde inmunofenotípicamente a linfocitos T CD8+ NKG2D+ y células *Natural Killer* (NK). Comprender que la destrucción no afecta a la población de células madre del *bulge* (las cuales no expresan receptores para MHC-I inducidos por IFN- γ) explica la reversibilidad del proceso clínico, incluso en casos de alopecia universal de larga evolución, tras la supresión de la vía JAK/STAT.

Por otro lado, la comprensión de la hidradenitis suppurativa como un defecto primario de la cohesión del epitelio folicular justifica por qué los procedimientos quirúrgicos de ablación en bloque o destechamiento (*deroofing*) son resolutivos en zonas anatómicamente delimitadas: eliminan los folículos fenotípicamente aberrantes y los

trayectos epitelizados que perpetúan la respuesta inmune contra la matriz extracelular autóloga.

Implicaciones Diagnósticas de Vanguardia

El avance en el conocimiento biomolecular de la UPS ha impulsado la búsqueda de biomarcadores tisulares, séricos y análisis no invasivos que permiten estratificar fenotípicamente a los pacientes, predecir la severidad y monitorear la respuesta terapéutica de manera cuantitativa.

Biomarcadores Proteómicos, Genómicos y Metabolómicos

En la actualidad, las herramientas de diagnóstico molecular están comenzando a migrar de la investigación a la aplicabilidad clínica. La secuenciación del transcriptoma completo mediante paneles de ARN *bulk* y *single-cell* permite categorizar las alopecias cicatrizales versus no cicatrizales en estadios iniciales donde la biopsia de rutina resulta indeterminada.

TABLA 1. Vías moleculares clave en la biología de la unidad pilosebácea, alteración patológica y correlación diagnóstica/terapéutica

Vía Molecular	Función en Homeostasis	Patología Asociada	Alteración Específica	Biomarcador o Aplicación Diagnóstica	Dianas Terapéuticas Relacionadas
---------------	------------------------	--------------------	-----------------------	--------------------------------------	----------------------------------

Wnt / β -catenina	Induce anágeno, proliferación celular de la matriz capilar y diferenciación del pelo.	Alopecia Androgénica (AGA)	Supresión de la vía por PGD2, DKK1 y DHT.	Disminución de β -catenina nuclear en papila dérmica.	Agonistas de Wnt, inhibidores de DKK1, antagonistas del receptor PTGDR 2.
JAK / STAT	Modulación de citocinas inflamatorias y mantenimiento de la quiescencia del folículo.	Alopecia Areata (AA)	Hiperactivación mediada por IFN- γ / IL-15 (JAK1 /2 y STAT1/3).	Expresión elevada de MHC-I, MHC-II y CXCL10 en epitelio folicular.	Inhibidores de JAK (Baricitinib, Ritlecitinib, Tofacitinib).
Notch / γ -secretasa	Mantenimiento de la citoarquitectura e integridad del epitelio folicular.	Hidradenitis Supurativa (HS)	Mutaciones inactivantes (<i>NCSTN</i> , <i>PSENEN</i>), baja señalización Notch.	Reducción de Notch1 y aumento de citoquinas Th17 (IL-17A, IL-22) en biopsia.	Moduladores de la vía Notch, bloqueadores de IL-17 (Secukinumab, Bimekizumab).

PPAR- γ / SREBP-1c	Diferenciación del sebocito y regulación de la lipogénesis neutra.	Acné Vulgar / Seborrea	Sobreexpresión inducida por andrógenos, insulina y mTORC1.	Perfil lipídómico alterado (relación Monoperoxido de escualeno / α -tocopherol alta).	Moduladores selectivos de PPAR- γ , inhibidores de mTORC1 tópicos.
NLRP3 / Caspasa-1	Sensor de inmunidad innata para lípidos oxidados y patógenos.	Acné Inflamatorio	Activación por escualeno peroxidado y <i>C. acnes</i> (filotipo IA1).	Niveles altos de IL-1 β e IL-18 en fluido infundibular / superficie cutánea.	Inhibidores del inflammasoma NLRP3 (Dapsintril), antagonistas del receptor IL-1R.

Dermatoscopia Avanzada y Tricoscopia con Correlación Histológica
 La dermatoscopia de alta resolución y la tricoscopia computarizada han revolucionado el diagnóstico no invasivo de los trastornos de la UPS. La correlación entre los hallazgos ópticos y los procesos moleculares subyacentes se resume a continuación:

- **Puntos Amarillos (*Yellow Dots*):** Corresponden histológicamente al infundíbulo folicular distendido lleno de material queratósico y sebo degenerado. En la alopecia areata representan folículos en catágeno/telógeno con distensión ostial; en el acné representan microcomedones sin respuesta inflamatoria destructiva.
- **Eritema y Vascularización Perifolicular en Pectoral o Enrejado:** Indicadores ópticos de angiogénesis inducida

por VEGF e IL-8 tras la producción de especies reactivas de oxígeno e invasión inmune de la dermis papilar.

- **Halos Blancos Perifoliculares:** Representan fibrosis perifolicular derivado de la estimulación de fibroblastos por TGF- β en alopecias cicatrizales primarias (p. ej., liquen plano pilar o alopecia frontal fibrosante).

Implicaciones Terapéuticas Actuales y en Desarrollo

El cambio paradigmático en la patogenia de la UPS ha permitido la transición de terapias inmunosupresoras de amplio espectro o queratolíticos inespecíficos hacia abordajes biológicos y de pequeñas moléculas dirigidas de alta precisión.

Terapia Dirigida en Trastornos Inflamatorios e Autoinmunes de la UPS

En la alopecia areata, la aprobación de inhibidores de JAK como Baricitinib (inhibidor JAK1/JAK2) y Ritlecitinib (inhibidor selectivo JAK3/TEC) marca el hito traslacional más notable de la última década. Al bloquear la señalización intracelular aguas abajo del receptor de IFN- γ y de la IL-15 en las células del epitelio del folículo y los linfocitos T CD8+, estos fármacos restablecen el privilegio inmunológico folicular, permitiendo la reentrada sincrónica de las HFSC en anágeno.

Para la hidradenitis supurativa, el uso de anticuerpos monoclonales contra el TNF- α (Adalimumab) se ha expandido exponencialmente con la introducción de moduladores de la vía IL-17. Bimekizumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 que inhibe de forma selectiva e investigativa tanto la IL-17A como la IL-17F, ha mostrado eficacia superior en ensayos de Fase III en el control de la supuración y el freno del remodelado tisular irreversible. Asimismo, moléculas dirigidas contra el eje IL-23/IL-39 (Guselkumab, Risankizumab) se encuentran en fases avanzadas de evaluación clínica (véase capítulo 2).

TABLA 2. Terapias dirigidas para las enfermedades de la unidad pilosebácea: mecanismos, evidencia y fase de desarrollo clínico

Fármaco / Molécula	Mecanismo de Acción Específico	Indicación Principal	Fase de Desarrollo / Estado Clínico	Nivel de Evidencia / Ensayos Relevantes
Ritlecitinib	Inhibidor irreversible selectivo de JAK3 y de la familia de quinasas TEC.	Alopecia Areata (moderada a severa)	Aprobado por FDA / EMA (2023)	Alta (Ensayo Fase 3 ALLEGRO; King et al., <i>Lancet</i> 2023).
Baricitinib	Inhibidor oral reversible de JAK1 y JAK2.	Alopecia Areata Severa	Aprobado por FDA / EMA (2022)	Alta (Ensayos Fase 3 BRAVE-AA1 y BRAVE-AA2; King et al., <i>NEJM</i> 2022).
Bimekizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 anti-IL-17A y anti-IL-17F.	Hidradenitis Supurativa	Aprobado por EMA / FDA (2023-2024)	Alta (Ensayos Fase 3 BE HEARD I & II; Kimball et al., <i>Lancet</i> 2024).

Clascoterona	Antagonista tópico del receptor de andrógenos (competitivo con DHT).	Acné Vulgar (facial)	Aprobado por FDA (solución 1%)	Alta (Ensayos Fase 3; Eichenfield et al., <i>J Am Acad Dermatol</i> 2020).
Deuruxolitinib	Inhibidor oral selectivo de JAK1 y JAK2 (forma deuterada de ruxolitinib).	Alopecia Areata	Fase 3 completada (Aprobación en proceso)	Alta (Ensayos THRIVE-AA1 y THRIVE-AA2).
Sonidegib / Vismodegib	Inhibidores de la vía Hedgehog (antagonistas del receptor Smoothed - SMO).	Carcinoma Basocelular / Folículo / Avanzado	Aprobados por FDA / EMA	Alta (Ensayos STEVIE y BOLT).
Olpasiran / Moléculas moduladoras de PGD2	Antagonista del receptor PTGDR2 (CRTH2) para inhibir la miniaturización.	Alopecia Androgénica	Fase 2 (Ensayos preclínicos / clínicos)	Moderada (Datos de pruebas de concepto tisular).

Avances en la Modulación Tópica de la Lipogénesis Sebácea

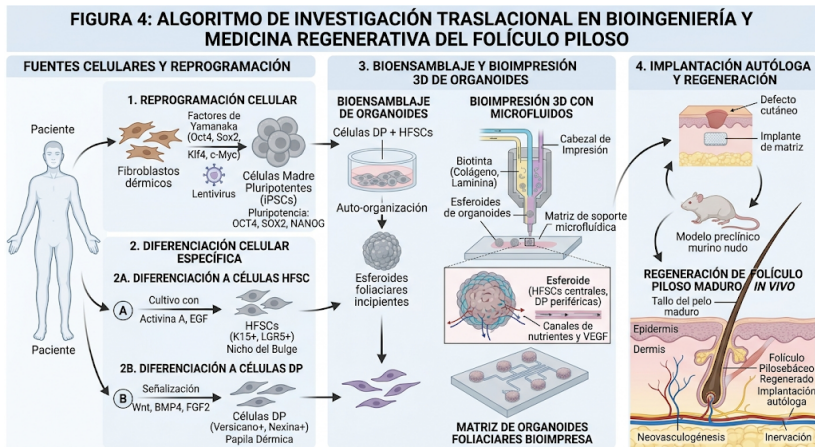
El abordaje farmacológico de la glándula sebácea ha experimentado una innovación trascendental con la introducción de la clascoterona al 1% en crema. Como antagonista competitivo del receptor de andrógenos a nivel local, interrumpe la cascada de transcripción de genes lipogénicos en el sebocito impulsada por la DHT, sin presentar

los efectos secundarios sistémicos de la terapia antiandrogénica oral (como la espironolactona o el acetato de ciproterona).

Asimismo, el uso de la fotodinámica dirigida con nanopartículas de oro o sílice acopladas a láseres de diodo (810-1064 nm) permite la destrucción fototérmica selectiva de las glándulas sebáceas hiperplásicas respetando la arquitectura del epitelio epidérmico circundante. Este abordaje aprovecha la capacidad de acumulación pasiva de las nanoestructuras lipofílicas en el infundíbulo folicular.

Perspectivas Futuras y Líneas de Investigación Abiertas

El campo de la dermatociencia aplicada a la UPS está convergiendo con la biología sintética, la bioingeniería tisular y la edición genética *in vivo*. Entre las fronteras del conocimiento que definirán la próxima década se destacan:



Algoritmo de investigación traslacional en bioingeniería y medicina regenerativa del folículo piloso. Esquema del proceso de reprogramación celular de fibroblastos a iPSCs, diferenciación a células de la papila dérmica e HFSC, ensamblaje en organoides foliares mediante bioimpresión 3D con matrices de microfluidos y su posterior implantación autóloga.

1. **Organoides de Unidad Pilosebácea por Bioimpresión 3D:** La generación de organoides cutáneos a partir de células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) humanas que contengan folículos pilosos vasculares funcionalmente maduros, glándulas sebáceas asociadas e innervación periférica. Estos modelos sustituirán las plataformas animales en los cribados farmacológicos de alta capacidad.
2. **Edición Genética *In Situ* Mediante CRISPR/Cas9 y Nanopartículas Lipídicas (LNPs):** La aplicación directa de vectores no virales en el infundíbulo folicular para corregir mutaciones monogénicas de la citocitoarquitectura (p. ej., en epidermolisis ampollosa distrófica o mutaciones de γ -secretasa en HS) o para silenciar transcripcionalmente el receptor de andrógenos en las papilas dérmicas de pacientes con AGA recalcitrante.
3. **Reprogramación Epigenética y Rejuvenecimiento del Nicho de HFSC:** Descifrar cómo las modificaciones de histonas (H3K27me3) y la metilación del ADN dictan el agotamiento de las células madre del *bulge* durante el envejecimiento cutáneo. La reversión selectiva de este desgaste promete no solo restaurar el crecimiento del pelo, sino también la capacidad regenerativa de la piel senil.

Conclusiones

La biología de la unidad pilosebácea representa uno de los campos de mayor dinamismo e innovación traslacional en la dermatología contemporánea. De ser considerada una simple estructura anexa, la UPS ha emergido como un microórgano inmunológicamente activo, metabólicamente sofisticado y dotado de una capacidad regenerativa única en la economía corporal.

El esclarecimiento de las redes moleculares que sostienen la homeostasis folicular—desde la orquestación morfogénica por Wnt/ β -catenina y Sonic Hedgehog en el nicho de células madre del *bulge*, hasta el fino control lipogénico mediado por PPAR- γ en la glándula sebácea—ha permitido redefinir las bases patogénicas de

enfermedades de alto impacto. Hoy sabemos que la peroxidación lipídica precede a la inflamación clínica en el acné, que el colapso citotóxico mediado por IFN- γ del privilegio inmune destruye la fibra capilar en la alopecia areata, y que la disrupción de la cohesión epitelial folicular por la vía Notch desata la cascada destructiva M1/Th17 de la hidradenitis supurativa.

Estos avances biológicos no han quedado confinados a la especulación teórica. La introducción de los inhibidores selectivos de JAK, los anticuerpos monoclonales neutralizadores de isoformas complejas de IL-17 y las terapias antiandrogénicas tópicas de acción local demuestran el poder del enfoque traslacional ("del laboratorio a la consulta"). En la medida en que la bioingeniería de organoides, la edición genética focalizada y la metabolómica de superficie continúen consolidándose, la dermatología avanzará inequívocamente hacia una medicina de precisión donde la unidad pilosebácea no solo sea el blanco de tratamiento, sino el modelo por excelencia para la reparación y regeneración tisular de todo el organismo.

Bibliografía

1. King B, Ohyama M, Kwon O, Zlotogorski A, Ko J, Mesinkovska NA, et al. Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *N Engl J Med.* 2022;386(18):1687-1699.
2. King B, Zhang X, Harcha WG, Szepietowski JC, Shapiro J, Lynde C, et al. Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata (ALLEGRO): a phase 2b/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2023;401(10387):1503-1518.
3. Kimball AB, Zouboulis CC, Jegasothy M, Stanislavlevic S, Ye Z, Okun MM, et al. Bimekizumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (BE HEARD I and BE HEARD II): two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet.* 2024;403(10438):1773-1784.
4. Eichenfield DA, Stryker S, Zirwas M, Colangelo L, Stein Gold L, Dhawan S, et al. Open-label extension study of the

- long-term safety of clascoterone cream 1% in patients with acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):477-483.
5. Zouboulis CC, Coenye T, He L, Kabashima K, Krajewski A, Layton AM, et al. Sebaceous gland homeostasis and pathogenesis of acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8(1):37.
 6. Schneider MR, Paus R. Sebaceous glands: Emerging players in skin immunity, homeostasis, and disease. *Exp Dermatol.* 2021;30(8):1038-1043.
 7. Dreno B, Bagatin E, Blume-Peytavi U, Rocha M, Gollnick H. The role of sebaceous gland in acne pathogenesis: An update. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(Suppl 5):11-18.
 8. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak Ł, Kimball AB, Prens E, Wolk K. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):18.
 9. Giamarellos-Bourboulis EJ, van der Zee HH, Wolk K, Dreno B, Prens EP, Sabat R. Pathogenesis of hidradenitis suppurativa: safe pathways and current therapeutic targets. *Br J Dermatol.* 2023;189(2):145-155.
 10. Passeron T, King B, Senna MM, Suzuki T, Feily A, El Mously A, et al. Baricitinib for the treatment of severe alopecia areata: 52-week results from two phase 3 trials. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(5):1050-1060.
 11. Ji J, Yu Z, Zouboulis CC, Xia L. MicroRNA networks regulating hair follicle and sebaceous gland biology in health and disease. *J Invest Dermatol.* 2021;141(4):959-968.
 12. Chen X, Liu B, Li Y, Han L, Tang X, Deng Z, et al. Single-cell RNA sequencing reveals the cellular heterogeneity and pathogenic mechanisms of acne vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2023;143(6):941-952.
 13. Agren UL, Tammi M, Tammi R. Reactive oxygen species and lipid peroxidation in the initiation of infundibular hyperkeratosis in acne. *Free Radic Biol Med.* 2022;178:201-210.
 14. Botchkareva NV, Fessing MY. Epigenetic regulation of hair follicle stem cells and active hair growth. *Exp Dermatol.* 2021;30(4):488-498.

15. Gilhar A, Keren A, Paus R. Pathogenesis of Alopecia Areata: The expanding role of immune privilege collapse and cytotoxicity. *J Autoimmun.* 2021;117:102581.
16. Wandels B, Oosterhaven JA, van der Zee HH, Prens EP. Epithelial-to-mesenchymal transition in hidradenitis suppurativa: A key driver of sinus tract formation. *Br J Dermatol.* 2023;188(4):512-520.
17. Ocampo-Candiani J, Garza-Rodriguez V, Gomez-Flores M. Neuroimmunoendocrine networks of the pilosebaceous unit: Translating bench to bedside. *JAMA Dermatol.* 2022;158(9):1021-1030.
18. Sanchez-Pellicer P, Navarro-Lopez V, Egren-Gomez A. The follicular microbiome in health and disease: Beyond *Cutibacterium acnes*. *Microorganisms.* 2022;10(8):1542.
19. Tziotzios C, Stefanato CM, Fenton DA, McGrath JA. Progress in lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia: From pathogenesis to clinical targets. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(3):663-675.
20. Bologna JL, Schaffer JL, Cerroni L, editors. *Dermatology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2024. Chapter 69, Biology of Hair Follicles and Sebaceous Glands; p. 1120-1145.

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD Y LIMITACIÓN DE USO

La información contenida en esta obra tiene un propósito exclusivamente académico y de divulgación científica. No debe, en ningún caso, considerarse un sustituto de la asesoría profesional calificada en contextos de urgencia o emergencia clínica. Para el diagnóstico, tratamiento o manejo de condiciones médicas específicas, se recomienda la consulta directa con profesionales debidamente acreditados por la autoridad competente.

La responsabilidad del contenido de cada artículo recae exclusivamente en sus respectivos autores.

ISBN: **978-9907-801-59-0**

Velseris Manta, Ecuador

Agosto: 2026

Editado en Ecuador

Toda forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra queda sujeta a autorización previa y expresa de los titulares de los derechos, conforme a lo dispuesto en la normativa vigente.