

Tratamiento de la queratosis actínica con un nuevo extracto de olíbano

Publicado en *Kosmetische Medizin* 2005 (4), págs. 184-185

Palabras clave: Queratosis actínica, carcinoma espinocelular, daño de la piel inducido por UV, olíbano, ácido acetil-ceto- β -boswélico, Imiquimod, diclofenaco, ácido hialurónico, terapia fotodinámica.

Resumen: para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel y la queratosis actínica una nueva sustancia activa, un derivado del olíbano ha sido descubierto. El ácido acetyl-keto- β -boswélico (AKBA) tiene propiedades antiinflamatorias, antiproliferativas y antitumorosas. Es un inhibidor específico de la 5-lipoxigenasa- una enzima clave de la cascada inflamatoria.

Millones de turistas se exponen deliberadamente a la radiación UV excesiva. Como resultado, el riesgo de daños en la piel por los rayos ultravioletas está aumentando rápidamente. Los amantes del sol por lo tanto tienen que esperar un aumento del riesgo para la queratosis actínica (carcinoma in situ). Las estimaciones más recientes demuestran que cerca de 8 millones de alemanes sufren de queratosis actínicas. Hay una prevalencia estimada de aproximadamente el 15 por ciento entre los individuos de más de 40 y uno de cada dos de las personas de más de 60 se ve afectado con tales lesiones en la piel

La queratosis actínica se desarrolla principalmente en las partes de la piel que están más expuestas al sol como la cabeza, el cuello, los antebrazos y el dorso de las manos y los hombres aún tienen una mayor susceptibilidad que las mujeres. Tras la excesiva radiación UV, la piel claramente desarrollará rojez, incluso a veces escamosa, eso puede cambiar en blanco para las costras de color amarillo-marrones. Sólo en raras ocasiones se han observado picazón, dolor o disposición de sangrado. La mayoría de las queratosis actínicas persisten como un carcinoma in situ, mientras que el 20 por ciento de cada una, muestra una remisión espontánea o se convierte en carcinoma espinocelular invasivo. Hoy en día, la queratosis actínica ya no se clasifica como condición precancerosa sino como una etapa temprana de cáncer de piel.

Hasta ahora, el tratamiento estándar consistía de crioterapia y curetaje y tanto las terapias han logrado una remisión 100 por ciento, sin embargo, estos procedimientos también han dejado cicatrices. Otra desventaja es el tratamiento local, ya que las áreas circundantes de la piel que estaban igualmente expuestas al sol, y quedaban sin tratamiento. Hasta ahora, inmunomoduladores tópicos, tales como Imiquimod sólo se han aprobado para carcinomas de células basales, que dan como resultado

remisiones de hasta el 80 por ciento de los casos y una eliminación de las queratosis actínicas sin dejar cicatrices. La terapia se puede repetir, pero se necesita al menos 12 semanas y requiere un alto cumplimiento de los pacientes. La terapia fotodinámica utiliza la luz para destruir las células tumorales después de que han sido fotosensibilizadas con crema de ácido 5-aminolevulínico. Se puede lograr un 95 por ciento de remisiones totales con excelentes resultados cosméticos. El procedimiento es sin embargo bastante doloroso e implica el riesgo de reacciones fototóxicas. Un tratamiento de la queratosis actínica con gel de diclofenaco a base de ácido hialurónico muestra efectos positivos. El diclofenaco inhibe la síntesis de prostaglandinas en las células tumorales. En el 50 por ciento de los casos las lesiones serán completamente curadas y 75 por ciento de los pacientes de queratosis actínica responden a esta terapia específica.

Un agente activo adicional y prometedor ha sido descubierto para el tratamiento de la queratosis actínica. Extractos de incienso y en particular el ácido acetil-ceto- β -boswélico tienen propiedades anti-flogísticas e inhiben la 5-lipoxigenasa, que es una enzima clave de la síntesis de leucotrienos. Además, el ácido incienso muestra efectos anti-proliferativos y anti-tumorales mediante la inhibición de las topoisomerasas y capsasas. El extracto de incienso resulta muy efectivo en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y proliferativas de la piel.

El incienso es una resina obtenida de árboles del desierto mediante la incisión de la corteza de la especie de *Boswellia serrata*, *Boswellia carteri*, *Boswellia sacra*, *Boswellia frereana* o *Boswellia papyrifera*. Los árboles de *Boswellia* se cultivan principalmente en el Medio Oriente, sobre todo en Omán, Yemen, Somalia y la India. La resina que exuda endurece en el sol, que se cosecha

manualmente con un cuchillo de especial raspón y se vende en los bazares de incienso. De acuerdo con una compañía de importación, Europa importó alrededor de 700 toneladas de resinas de incienso en 2004. El cliente principal es la industria de la cosmética que utiliza principalmente los aceites esenciales.

El uso de incienso para el tratamiento de diversas enfermedades, en particular inflamaciones y enfermedades de las articulaciones reumáticas ha sido bien conocido en la medicina popular oriental y, sobre todo en la India (Ayurveda) y en los países de Oriente Medio. Como regla general, la resina contiene alrededor de 5 a 9 por ciento de aceite de incienso, de 15 a 17 por ciento de ácidos de resina, de 25 a 30 por ciento de éter insoluble y de 45 a 55 por ciento de los compuestos solubles en éter. La fracción de éter se compone principalmente de ácidos triterpenoides boswelico, ácido β -boswelico, ácido acetil- β -boswélico, ácido 11-ceto-boswélico y ácido acetil-11-ceto- β -boswélico. Además de los ácidos boswélicos la fracción de éter contiene aceites y sacáridos tales como la galactosa, arabinosa, manosa y xilosa esenciales. Desde el conocimiento de hoy en día los ácidos de boswelía son los agentes farmacológicamente activos de incienso. Sashwati et al. [1] detectó el mecanismo anti-inflamatorio y protector de colágeno del ácido acetil-ceto-boswélico. Por otra parte, una señal de cascada fue identificada donde el ácido acetil-ceto-boswélico inhibe la expresión de metaloproteinasas de la matriz (MMP), es decir, enzimas que destruyen selectivamente los enlaces peptídicos y proteínas estructurales como el colágeno y el tejido conectivo. EL ácido acetil-ceto-boswélico inhibe significativamente la expresión de la VCAM e ICAM, las moléculas de adhesión que participan en la infiltración de las células blancas de la sangre en la zona inflamada.

El organismo hace frente a daños tisulares provocando reacciones inflamatorias como un medio para eliminar los cuerpos extraños o perjudiciales de las partes dañadas del tejido y sustituirlos por tejido de reparación. Por lo tanto, la inflamación es un proceso fisiológico. Sin embargo, hay situaciones en las que los procesos inflamatorios pueden dañar considerablemente las funciones orgánicas, y en este caso concreto, las funciones de la piel. Inflamaciones se inician bioquímicamente por la liberación de los denominados mediadores de la inflamación. Hay dos tipos diferentes de mediadores de la inflamación que están implicados en la iniciación y el mantenimiento de procesos inflamatorios, a saber, prostaglandinas y leucotrienos. La terapia

actual de los procesos inflamatorios se compone de los medicamentos que son capaces de bloquear la llamada cascada del ácido araquidónico, es decir, la parte específica que contribuye a la formación de prostaglandinas. Los fármacos utilizados son parte de los antiflogísticos esteroides y no esteroides. Basado en este mecanismo también es el uso de diclofenaco para el tratamiento de la queratosis actínica. El efecto anti-inflamatorio de los ácidos de boswelía se publicó repetidamente [2, 3]. Por el cribado del genoma humano, Sashwati analizó la base genética del efecto antiflogístico de la boswelía en células endoteliales microvasculares y descubrió que inhibe la 5-lipoxigenasa, que es una enzima clave para la biosíntesis de los leucotrienos. Los estudios mostraron, que el ácido 3-O-acetil-11-ceto- β -boswélico demostró ser el inhibidor de la 5-lipoxigenasa más eficaz entre los diferentes ácidos de boswelía. Además, los ácidos de boswelía impidieron la expresión de metaloproteinasas de TNF-alfa inducida. Francincense también impidió la expresión de la VCAM-1 e ICAM-1. Los resultados de estos estudios mostraron que los efectos anti-inflamatorios de los extractos de incienso consistieron en influir en el mecanismo de señalización de la inflamación. Además, los ácidos de boswelía tienen efectos citostáticos que se basan en la inhibición de las topoisomerasas [4].

También se pudo demostrar que los ácidos boswélicos producen a la vista apoptosis [5]. Los efectos mencionados sugieren ácidos de boswelía como un medicamento apropiado para el tratamiento de tumores. Amón y Simmet utilizan ácidos de boswelía para la terapia de tumores cerebrales y encontraron que tanto el edema cerebral, así como la masa del tumor se redujo. Sólo recientemente ha habido informes sobre los efectos de quimioterapia preventivos y terapéuticos de ácidos acetil-ceto-boswellic en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer [6, 7, 8]. A este respecto, la inhibición inducida por el ácido boswélico de la topoisomerasa-1 y -2 y de la caspasa-8 parece desempeñar un papel importante [9].

De acuerdo con el estado actual de los conocimientos, el tratamiento de enfermedades inflamatorias y malignas de la piel con extractos de incienso o con ácidos de boswelía aislados y sus derivados todavía no se ha mencionado en la literatura científica internacional. Para el tratamiento de la queratosis actínica, un extracto de incienso estandarizado contiene al menos un 30 por ciento de ácido acetil-ceto-boswélico que ha sido aislado e incrustado en nanopartículas.

Este concentrado activo ha sido muy bien absorbido por la piel, no engrasa y está libre de las propiedades adhesivas excesivamente del extracto crudo. El concentrado de la boswellia se mezcló en una crema DMS (estructura de la membrana dérmica), (KOKO, Leichlingen) y se utiliza para el tratamiento de la queratosis actínica y las lesiones de psoriasis. Además, se añadió el extracto de incienso a una mezcla de aceite vegetal y se utiliza como un paquete para el tratamiento del cuero cabelludo. Aplicaciones de primer piloto han demostrado que las enfermedades inflamatorias y proliferativas de la piel es recuperada relativamente rápida con el tratamiento mencionado anteriormente.

Queratosis y reacciones inflamatorias podrían reducirse significativamente. Estos resultados primarios parecen presentar extractos de Boswellia como una terapia prometedora contra las enfermedades inflamatorias y malignas de la piel. Otros estudios de campo con respecto a la psoriasis y casos de carcinoma espinocelular, además de las enfermedades inflamatorias de la piel tales como neurodermitis y el acné se han programado.

Referencias

- [1] Sashwati et al. (2005) DNA and Cell Biology 24 (4), 244-255.
 - [2] Safayhi H et al. (1997) Planta Medica 63, 487-493.
 - [3] Safayhi H et al. (1992) J. Pharmacol y Exp.Ther., 261,1163-1164.
 - [4] Syrovets et al. (2000) Mol. Pharmacol. 58, 71-81.
 - [5] Shao et al. (1998) Planta Medica 64, 328-331.
 - [6] Glaser T et al. (1999) Br J Cancer 80: 756-765.
 - [7] Janssen G et al. (2000) Klin Pädiatr 212: 189-195
 - [8] Guiño M et al. (2000) J Neurooncol 46:. 97-103
 - [9] Jian-Jun Liu et al. (2002) J Intern de Medicina Molecular 10: 501-505.
- Dr. Jabs, Hans-Ulrich