

Productos enzimáticos (hialuronidasa, collagenasa y lipasa) y su uso en Dermatología

Fierro-Arias L¹, Campos-Cornejo NG², Contreras-Ruiz J², Espinosa-Maceda S³, López-Gehrke I¹, Márquez-Cárdenas R², Ramírez-Padilla M⁴, Veras-Castillo E³, Rodríguez-Alcocer AN⁵

Resumen

Uno de los avances en los procedimientos con efecto lipolítico ha sido el uso de enzimas. En términos cosméticos la fabricación de ciertas enzimas, como hialuronidasa, collagenasa y lipasa han demostrado ser una herramienta útil. Sus aplicaciones requieren generalmente pequeñas cantidades de enzimas altamente purificadas, que gracias al desarrollo de la biología molecular, han podido sintetizarse como proteínas, conocidas como recombinantes. La principal ventaja del proceso es que puede obtenerse rápidamente una o varias proteínas, en grandes cantidades y con alta pureza. Debido a la importancia del tema se revisa la bibliografía acerca de la aplicación en la práctica clínica de hialuronidasa, collagenasa y lipasa.

PALABRAS CLAVE: hialuronidasa, collagenasa, lipasa, Dermatología.

Dermatol Rev Mex 2017 May;61(3):206-219.

Enzymatic products (hyaluronidase, collagenase and lipase) in Dermatology.

Fierro-Arias L¹, Campos-Cornejo NG², Contreras-Ruiz J², Espinosa-Maceda S³, López-Gehrke I¹, Márquez-Cárdenas R², Ramírez-Padilla M⁴, Veras-Castillo E³, Rodríguez-Alcocer AN⁵

Abstract

One of the advances in procedures with lipolytic effect has been the use of enzymes. In cosmetic terms, making certain enzymes such as hyaluronidase, collagenase and lipase have proved to be useful tool. Its applications usually require small amounts of enzymes highly purified; nevertheless, thanks to the development of molecular biology, it has been possible to synthesize as proteins known as recombinant enzymes. The main advantage is that they can be obtained from one or more proteins, quickly in large quantities and in high purity. A literature review is performed about the application in clinical practice of the enzymes hyaluronidase, collagenase and lipase.

KEYWORDS: hyaluronidase; collagenase; lipase; dermatology

¹ Cirujano dermatológico, práctica privada.

² Dermatólogo, práctica privada.

³ Cirujana plástica, estética y reconstructiva, práctica privada.

⁴ Dermatóloga pediatra, práctica privada.

⁵ Médico general, práctica privada.

Recibido: noviembre 2016

Aceptado: enero 2017

Correspondencia

Dr. Leonel Fierro Arias
leofierro@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Fierro-Arias L, Campos-Cornejo NG, Contreras-Ruiz J, Espinosa-Maceda S y col. Productos enzimáticos (hialuronidasa, collagenasa y lipasa) y su uso en Dermatología. Dermatol Rev Mex. 2017 mayo;61(3):206-219.

Justificación y objetivos

Durante los últimos años se ha buscado cumplir con los ideales de belleza y estética, de los pacientes que lo solicitan, de manera segura y con pocos efectos secundarios. En la actualidad existen varias alternativas, algunas de ellas invasivas y otras no invasivas, que han llevado al mayor crecimiento de la Dermatología cosmética, un ejemplo es la aplicación de enzimas. Con el objetivo de dar a conocer el desarrollo y uso médico adecuado de enzimas, como hialuronidasa, colagenasa y lipasa en procedimientos estéticos, se realizó una reunión de expertos en el tema.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica, con base en el análisis de la información encontrada en PubMed y en otros sitios web especializados (EBSCO, Clinical Key, Medigraphic), enfocada en ensayos clínicos, estudios de caso y metanálisis, relacionados con la aplicación de hialuronidasa, colagenasa y lipasa, en humanos, *in vitro* y en animales, publicados en idioma inglés y español, por un periodo de publicación de los últimos cinco años (2011-2016).

Este documento reúne la mejor evidencia científica disponible en el momento de su preparación y pretende informar acerca del uso de las diferentes enzimas con base en evidencia científica disponible y las necesidades y preferencias individuales del paciente.

Antecedentes

Las ideas culturales de belleza y atractivo físico influyen en el deseo de obtener una apariencia más estilizada y saludable sin cicatrices o defectos estéticos. En la búsqueda de este objetivo se han desarrollado procedimientos invasivos, mínimamente invasivos y no invasi-

vos con efecto lipolítico.¹ En la actualidad, los riesgos, costos financieros y el largo tiempo de recuperación asociados con procedimientos invasivos han llevado al desarrollo de técnicas no invasivas que actualmente representan el área de mayor crecimiento de la Dermatología cosmética. Cada técnica difiere en ventajas ofrecidas y gravedad de los efectos adversos.² Entre los procedimientos no invasivos tenemos los que sirven para definir el contorno corporal de manera temporal, como la cavitación, que reduce el contenido de agua intra o extracelular y la terapia láser de baja intensidad que reduce el contenido de grasa mediante un efecto bioestimulante basado en la hiperpolarización de la membrana celular, acelerando los procesos metabólicos;^{1,3} por último, están los procedimientos que modifican temporalmente la estructura de la piel, como la radiofrecuencia, que son corrientes que generan desplazamiento de electrones, con rotación y fricción de la molécula de agua generando calor.^{1,4} Asimismo, están las técnicas no invasivas para la reducción permanente de adiposidades subcutáneas, como el ultrasonido focalizado, ultrasonido focalizado de alta intensidad que destruye selectivamente el tejido adiposo subcutáneo mediante necrosis coagulativa de los adipocitos^{1,5} y la técnica de criolipólisis, en la que se combina presión de vacío para captar en frío el tejido subcutáneo graso y degradarlo.⁶

Otro de los avances ha sido el uso de enzimas. Varios de los medicamentos actualmente desarrollados son de naturaleza biológica. En términos cosméticos, la fabricación de ciertas enzimas, como hialuronidasa, colagenasa y lipasa, es una herramienta útil.⁷

En este artículo se revisa la bibliografía acerca del papel fisiológico de la hialuronidasa, colagenasa y lipasa, y se abordan las aplicaciones que se han reportado en diversos procedimientos médicos.

Enzimas en Dermatología

A diferencia de otros usos de las enzimas (como los industriales), las aplicaciones en Medicina y Farmacéutica requieren generalmente pequeñas cantidades de enzimas altamente purificadas,⁸ ya que son proteínas extrañas al cuerpo y pueden provocar una respuesta inmunitaria.⁹ Gracias al desarrollo tecnológico de la biología molecular, han podido sintetizarse proteínas en organismos en los que no se encuentran de manera natural (sobreexpresión heteróloga), a estas proteínas se les conoce como proteínas recombinantes. Las principales ventajas de las enzimas, producidas por los sistemas de sobreexpresión, son que pueden obtenerse rápidamente de una o varias proteínas, en grandes cantidades y con alta pureza. Esta técnica se basa en la clonación del ADN de interés, donde el proceso comienza con la selección e identificación del gen responsable de la producción de la proteína a clonar. Posteriormente se coloca en plásmidos y se insertan dentro de un huésped que puede ser una bacteria, una levadura o una célula animal. Se aíslan las copias idénticas de las células que producen la proteína en mayores cantidades, son subcultivadas, colocadas en crioviales, de los que se subcultivan nuevamente para poder obtener el lote de producción. Asimismo, la purificación es un aspecto muy importante en la producción de productos recombinantes y normalmente es el más costoso. El objetivo de la purificación es obtener la mayor cantidad de producto con respecto al inicial, con el menor desperdicio posible y con la pureza exigida como mínima para el producto. Como principales ejemplos de proteínas recombinantes que se producen de manera industrial están la insulina, los factores de la coagulación VIII o el IX y la somatropina, entre otras.^{10,11}

La actividad de las enzimas, en general, depende de la concentración de las mismas, de los sustratos, de la disponibilidad de cofactores, de otras enzimas (coenzimas) y de dos aspectos

fundamentales que son la temperatura y el pH. Cada enzima tiene una temperatura óptima de actuación, fuera de este rango la enzima enlentecese su velocidad de reacción. De igual manera, la actividad enzimática también está regulada por el pH de cada solución enzimática, donde el pH óptimo o intervalo de pH de cada enzima es diferente y, cuando varía, la conformación de la enzima se altera, produciéndose un cambio en el estado de ionización de grupos del sitio activo, que ya no es funcional.^{12,13}

Hay enzimas que no trabajan solas, se organizan en secuencias, también llamadas rutas metabólicas, donde varias de ellas tienen la capacidad de regular su actividad enzimática.¹²

Papel fisiológico de las enzimas hialuronidasa, colagenasa y lipasa

Hialuronidasa

La hialuronidasa es una enzima que se ha usado desde hace más de 60 años en Medicina, por lo que tiene varias aplicaciones estudiadas. Es una enzima soluble responsable de la degradación enzimática de los glucosaminoglicanos, hidroliza el ácido hialurónico, rompe los enlaces β de 1,4-N-acetilglucosaminidasa, lo que aumenta la permeabilidad de la piel y del tejido conectivo. Se encuentra ampliamente en la naturaleza y está implicada en varias condiciones fisiológicas y fisiopatológicas, como la difusión de toxinas-venenos, la fertilización, las infecciones microbianas y la cicatrización de heridas. En los seres humanos se han identificado seis hialuronidasas: HYAL1, HYAL2, HYAL3, HYAL4, PH-20 (también llamada SPAM-1) y HYALP1.¹⁴ Las hialuronidasas son producidas en mamíferos como complemento del fluido seminal, del plasma y la orina,¹⁵ en bacterias como factor de virulencia^{16,17} y en animales venenosos como un componente no tóxico de sus venenos.¹⁵

El uso clínico y terapéutico de las hialuronidasas se inició a principios del decenio de 1950 cuando se descubrió que estas enzimas son capaces de desprender capas de tejidos o sustancias tisulares, incrementando considerablemente la permeabilidad de la piel y del tejido conectivo.¹⁸ Se han usado de manera terapéutica debido a esta capacidad para reducir la viscosidad de los fluidos biológicos, incrementar la permeabilidad vascular y hacer que los tejidos sean más accesibles a ciertos fármacos administrados de forma inyectada, facilitando su absorción; además, también se ha visto que estimulan la angiogénesis.^{18,19}

Recientemente la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (*Food and Drug Administration*) aprobó su uso para facilitar la dispersión y absorción de otros fármacos, incluidas sustancias radiopacas y para la hipodermoclisis. Su uso en Dermatología aún no está aprobado; sin embargo, las hialuronidasas se han descrito y utilizado en técnicas como la mesoterapia para corregir los excesos o complicaciones tras la aplicación de geles inyectables con ácido hialurónico; para incrementar la acción de la anestesia local, en la prevención del riesgo de necrosis en escleroterapia y por su acción fibrinolítica.²⁰ Los procesos cicatriciales fibróticos en el adulto y el retraso en la curación de las heridas se correlacionan con el incremento en la actividad de hialuronidasas y la remoción de ácido hialurónico.¹⁸ La eficacia de la hialuronidasa para la reversión de las inyecciones de ácido hialurónico se demostró mediante un ensayo controlado y aleatorizado en donde 90 días después de la aplicación de las inyecciones se observó que en 92% de los sujetos no hubo restos palpables de la sustancia.²¹ En este uso, los efectos adversos reportados en la mayoría se vinculan con el riesgo de hipersensibilidad relacionado con el origen de la hialuronidasa usada, como de origen testicular bovino (actualmente no comercializada por su alta inmunogenicidad), origen testicular de ovino

y la de tecnología recombinante; el riesgo de una reacción alérgica de esta última se redujo con el uso de esta tecnología, comparada con las de otros orígenes.^{20,21}

Colagenasa

Las colagenasas son un grupo de moléculas muy versátiles por la gran cantidad de procesos en los que están implicadas en el organismo y por las nuevas aplicaciones que se han descrito para su utilización terapéutica. Son enzimas que tienen la capacidad de romper enlaces peptídicos de colágena a pH fisiológico. Pertenecen a la familia de las metaloproteinasas de matriz; participan en procesos fisiológicos de los que depende la integridad de la colágena o su reordenamiento. Hay que recordar que la colágena es la proteína fibrilar más abundante en el organismo humano y para su correcto funcionamiento son indispensables las colagenasas, por ejemplo, durante la síntesis de la colágena, la procolágena tiene que ser fragmentada primero por una colagenasa para posteriormente poder ser "reensamblada" en fibras maduras.²²

En la piel humana se han identificado tres colagenasas, MMP-1, MMP-8 y MMP-13, capaces de iniciar la degradación de colágena fibrilar de tipo I:²³

MMP-1. Es la colagenasa intersticial más abundante y sus sustratos moleculares son capaces de degradar las colágenas de tipos I y III. Su función principal corresponde al recambio normal de colágena, pero su actividad se incrementa para lograr la remodelación de la matriz extracelular durante la cicatrización de las heridas.

MMP-8. Es la colagenasa 2 que sintetizan y almacenan los leucocitos y los neutrófilos durante cualquier proceso inflamatorio cutáneo. Modula el recambio que tiene el tejido conjuntivo durante los procesos inflamatorios cutáneos.

MMP-13. Es la colagenasa 3 que se expresa en diversos cánceres epiteliales, aunque también la liberan los fibroblastos presentes en úlceras cutáneas crónicas.

En Medicina, las colagenasas se usan para tratar quemaduras y úlceras, eliminar tejido de cicatrices y en trasplante de órganos. Participan normalmente en el proceso de reparación de la dermis y también colaboran con la etapa de granulación y reepitelización. Se ha observado que en las cicatrices hay un aumento general en la producción de colágena.²⁴ Aunque la producción de colágena también parece exceder a la degradación de la misma, algunos estudios sugieren que las concentraciones de colagenasa o la actividad en cicatrices hipertróficas están aumentadas, normales o disminuidas.²⁵⁻²⁷ La primera colagenasa disponible comercialmente fue aislada de *Clostridium histolyticum* en 1959. Los usos para los cuales la colagenasa está aprobada por la FDA son para tratar las enfermedades de Dupuytren y de Peyronie y como medicamento tópico para la cicatrización de heridas.²⁷

Lipasa

Las lipasas (glicerol éster hidrolasas) son un grupo de enzimas ampliamente distribuidas en la naturaleza, cuya función es catalizar la hidrólisis reversible de los triglicéridos para originar ácidos grasos libres y glicerol. En los seres humanos la actividad de las lipasas está claramente determinada por el metabolismo de ácidos grasos dependiente de hormonas (como la insulina), de los hábitos dietéticos y de la actividad física (lipogénesis y lipólisis). Por lo anterior, las lipasas microbianas han recibido atención especial debido a sus numerosas aplicaciones. Una de las razones de su gran potencial biotecnológico es su estabilidad en solventes orgánicos, que no requieren cofactores y tienen una amplia especificidad de sustrato.²⁸

Se han usado como aditivos para detergentes, en la industria de alimentos, en producción de cosméticos, medicamentos y tratamientos ambientales, entre otras aplicaciones. Son solubles en agua e hidrolizan sustratos insolubles a productos lipolíticos más polares. También pueden usarse en la descomposición de los residuos de poliuretano.^{29,30}

Las lipasas se definen como enzimas específicas para catalizar la separación hidrolítica de ácidos grasos de cadena larga y glicerol en un entorno que no sea agua. Después del contacto con un sustrato insoluble en agua, ocurre un cambio en la conformación de la enzima.³⁰

Las propiedades de las lipasas pueden variar por la estabilidad térmica y de pH.^{29,30} La fuente de las lipasas térmicamente resistentes son en primer lugar bacterias y la durabilidad térmica está relacionada con su estructura.³⁰ La temperatura óptima de acción de las lipasas puede encontrarse entre 35 y 50°C. El pH óptimo para su efecto se encuentra generalmente en el intervalo de 7 a 9, aunque puede ser variable. La determinación de la especificidad de una lipasa depende de la sensibilidad del método que se use para su obtención.²⁹

A continuación se comunican algunas de las aplicaciones y los procesos de estas enzimas que se han reportado en la bibliografía.

Enzimas en el tejido adiposo

El tejido adiposo se acumula en mayor cantidad en algunas zonas del cuerpo humano, por ejemplo, en el tejido subcutáneo, formando el panículo adiposo en las palmas y en las plantas, en la región perirrenal, en el tejido conjuntivo que rodea ciertos órganos, como en el pericardio, alrededor de las vísceras abdominales (omentos mayor y menor), por detrás del globo ocular, en las glándulas mamarias y en la región glútea, entre otros.³¹

La acumulación de triglicéridos en los adipocitos es un proceso metabólico natural. La acumulación de energía en forma de grasa puede efectuarse por incremento del volumen del adipocito o por la proliferación de los mismos. El efecto de un activo metabólico de la lipasa afecta directamente en la estructura del triglicérido, generalmente de naturaleza sólida. La hidrólisis del triglicérido lo transforma en monoglicéridos o glicerol y ácidos grasos, de naturaleza líquida o aceitosa. Una vez digeridos los triglicéridos, los metabolitos tienen capacidad de difusión mayor, en consecuencia, la eliminación de estos metabolitos mediante drenaje linfático es mucho más eficaz. En conclusión, las lipasas son enzimas extraordinariamente versátiles, con propiedades funcionales interesantes, que han recibido considerable atención, dadas sus numerosas aplicaciones en farmacéutica.²⁹

Algunos autores mencionan que la mesoterapia (aplicación intradérmica o hipodérmica de agentes terapéuticos para inducir efectos locales) de la mezcla de estas tres enzimas para disminuir la grasa (lipodisolver) localizada en zonas específicas, como el cuello, brazos, abdomen, muslos y espalda, ha demostrado gran eficacia clínica, con mínimos efectos colaterales;³¹ además de reducir el tamaño de los depósitos localizados de grasa y causar la retracción de la piel en regiones del cuerpo que contienen pequeños depósitos grasos localizados, celulitis o deformidades poslipoplastia, es un excelente complemento o alternativa para los pacientes que buscan tratamientos mínimamente invasivos. Los resultados exitosos dependen de la fórmula correcta y la técnica de inyección, la afección a tratar, así como la selección adecuada de los pacientes. La bibliografía revisada sugiere que una o varias sesiones con la inyección de estas sustancias lipolíticas pueden ser una opción apropiada para pacientes no obesos que requieren la reducción modesta de tejido adiposo, con tiempos de re-

cuperación más cortos y menos riesgos que los que se tienen con procedimientos invasivos.¹

Enzimas en paniculopatía edematosa fibroesclerosante

La paniculopatía edematosa fibroesclerosante, también llamada paniculopatía ginecoide, comúnmente descrita como “piel de naranja” o lipodistrofia localizada, es una alteración en el tejido adiposo que se manifiesta predominantemente desde el punto de vista estético, más que como un padecimiento.³²

En la actualidad se define como un trastorno metabólico del tejido graso, situación que es reciente debido a que hace 25 años no figuraba entre las prioridades de atención estética de las pacientes por considerarse un problema estético de personas con un peso superior al adecuado. En la actualidad existen posturas que sitúan a la paniculopatía edematosa fibroesclerosante como una condición ineludible de más de 80% de la población femenina mayor de 20 años; la primera publicación respecto al tema señalaba que no es un padecimiento, sino una condición inherente al hecho de ser mujer.^{32,33} Sin embargo, por no considerarse una enfermedad, es muy poco el interés que ha generado no sólo entre los médicos, sino más grave aún, entre los dermatólogos. El número de publicaciones que existen acerca del padecimiento es sumamente bajo en comparación con la importancia que le dan los pacientes, y más aún, las empresas dedicadas a la fabricación de toda clase de productos sin evidencia para su tratamiento.³⁴

Aunque se desconocen elementos de la fisiopatología de la paniculopatía edematosa fibroesclerosante, se han logrado algunos avances en la explicación de la misma. En años recientes se ha acumulado cada vez mayor evidencia de que existe un círculo vicioso entre trastornos de la circulación local y aumento

en el grosor del tejido adiposo que explica los síntomas.³⁴ La respuesta del tejido adiposo a estas alteraciones microcirculatorias, que causan hipoxia local y llevan a la respuesta fibrótica con aparición de haces gruesos y septos de colágena que conectan la grasa subcutánea con la piel, le dan esta apariencia de “piel de naranja”. Una de las posibles explicaciones de por qué se generan estos septos es la activación del factor inducible por hipoxia (HIF1A) en el tejido adiposo, decisivo para la respuesta fibrinogénica.³⁵ Esto abre la puerta a potenciales blancos terapéuticos, como la aplicación de agentes que mejoren la circulación local, que reduzcan la hipoxia y, finalmente, que modulen la formación de los tabiques de colágena.^{32,36}

El número de publicaciones acerca de la eficacia de tratamientos contra la paniculopatía edematosa fibroesclerosante se incrementa rápidamente en esta última década.³⁷ Se ha demostrado el éxito y la seguridad de la inyección de colagenasa para tratar la celulitis y que, al parecer, los septos del tejido conectivo de colágena y el tejido adiposo de la celulitis son un buen sustrato para lisis por la colagenasa inyectable.³⁸

De igual manera, la aplicación de hialuronidasa sola o combinada con colagenasas aumenta la absorción de sustancias lipolíticas como fosfatidilcolina y carnitina, por lo que se ha utilizado como alternativa para el tratamiento de esta afección.²⁰

Enzimas en el tratamiento de estrías

Las lesiones iniciales (estrías rubra) se transforman con el tiempo en lesiones atróficas hipopigmentadas y deprimidas (estrías alba), que son permanentes. El estudio histopatológico se asemeja al de una cicatriz. Son dos veces más frecuentes en mujeres y aparecen en diversas situaciones como el embarazo (70 a 90%), rápido crecimiento durante la pubertad, obesidad,

administración prolongada de corticoesteroides tópicos potentes o sistémicos y síndrome de Cushing.^{39,40} La causa de las estrías aún se desconoce debido, en parte, a la variabilidad de situaciones en las que aparecen. Este hecho sugiere un posible origen multifactorial.^{39,41} En la actualidad su aparición se explica por la combinación de predisposición genética, factores hormonales, bioquímicos y factores mecánicos.⁴¹ Su patogenia se relaciona con cambios en los componentes de la matriz extracelular, que incluyen colágena, elastina y fibrilina.⁴⁰

Enzimas en el tratamiento de cicatrices

Cicatrices posacneicas

El acné es una enfermedad multifactorial y una de las dermatosis más frecuentes. Hoy día se considera una enfermedad crónica con episodios de empeoramiento y remisión,⁴² con repercusiones sociales y psicológicas en el individuo. Muchas veces los esfuerzos y los tratamientos propuestos se han encaminado hacia el alivio del acné activo; sin embargo, la atención debe dirigirse al tratamiento oportuno y agresivo de las formas graves de acné evitando, en lo posible, su aparición.⁴³ De lo contrario, y como resultado de los daños en la piel ocasionados por el acné, se inicia un proceso de cicatrización. Hay dos tipos básicos de cicatriz en función de si hay pérdida o ganancia neta de colágena, y estas cicatrices son atróficas o hipertróficas. Entre 80 y 90% de las personas con cicatrices por acné tienen cicatrices asociadas con la pérdida de colágena, por consiguiente, cicatrices atróficas, mientras que una minoría tiene cicatrices hipertróficas y queloides.⁴⁴

No existe una pauta general disponible para tratar todas las cicatrices del acné; actualmente hay muchas opciones, tratamientos médicos y quirúrgicos, así como también de aparatología. La elección del tratamiento dependerá del tipo de lesión y de la severidad.⁴⁵

Cicatrices queloides e hipertróficas

Las cicatrices pueden aparecer tras cirugía estética o reconstructiva, posquemaduras, posterior a traumatismos, cortaduras, raspones, etc. El factor genético también juega un papel importante en la formación de cicatrices queloides.⁴⁶

Existen algunas diferencias entre una cicatriz hipertrófica y una queloide. Las principales se describen en el Cuadro 1.

Debido a las alteraciones predominantemente estéticas, en la actualidad hay un gran número de opciones terapéuticas para tratar ambos tipos de cicatrices debido a que están determinadas por múltiples factores que intervienen en su formación, lo que puede resultar en un tratamiento complicado.⁴⁶

Algunos tratamientos tienen el riesgo de recurrencia, como la escisión, con recurrencia de 45 a 100%, mientras que la inyección intralesional

con corticoesteroides puede aplanar las cicatrices queloides, pero la recurrencia es de 9 a 50%. La inyección con corticoesteroides combinada con escisión tiene recurrencia de 0 a 100%. La radiación sola tiene respuesta de 10 a 94%, pero se reserva para tratar lesiones resistentes a otros tratamientos, por la morbilidad potencial del procedimiento. Las placas de silicón y la presoterapia pueden disminuir el volumen de la lesión y se consideran terapias coadyuvantes en todo tratamiento de cicatrices queloides e hipertróficas.⁴⁶

El difícil tratamiento de estas cicatrices pone en evidencia que los tratamientos existentes hasta el momento son insuficientes. A continuación se revisarán algunos estudios clínicos que reportan su opinión ante la utilización de las enzimas collagenasa e hialuronidasa.

Uso de collagenasa en cicatrices

Las cicatrices hipertróficas y queloides están asociadas con el depósito excesivo de colágena y por disminución de la actividad de la collagenasa nativa.⁴⁷

El uso de la collagenasa se ha centrado en algunos procesos, de los que destacan los que conciernen al campo quirúrgico en los cuadros en los que se aprecia un proceso retráctil y fibroso, como es el caso de la contractura de Dupuytren. Según lo reportado en la bibliografía, se sugiere cautela en su aplicación, ya que puede desencadenar complicaciones específicas, como las relacionadas con fasciotomía enzimática, como fractura tendinosa, síndrome doloroso regional y pérdida de injertos.⁴⁷

Con el mismo principio terapéutico, se ha usado la collagenasa en el tratamiento intralesional de la enfermedad de Peyronie. Se ha publicado que ofrece beneficios físicos y psicológicos. Los mayores resultados se han observado en terapia

Cuadro 1. Características clínicas de los dos tipos de cicatrices⁴⁸

Cicatriz hipertrófica	Cicatriz queloide
Más frecuente en superficies de flexión (articulaciones, abdomen)	Más frecuente en orejas, hombros y región preesternal
Casi siempre afecta zonas de tensión	No se relaciona directamente con lesión cutánea
Aparece de manera temprana después de la cirugía	Puede aparecer meses después de la cirugía
El tamaño se relaciona con el grado de daño	Tamaño desproporcionado respecto al grado de daño
Límites dentro de la cicatriz inicial	Los límites sobrepasan la cicatriz inicial
Tendencia a desaparecer espontáneamente con el tiempo	No se reduce con el tiempo de evolución
Desaparece con terapia compresiva	No desaparece con terapia compresiva
Recidiva rara después de la cirugía	Recidiva posquirúrgica frecuente

combinada con “modelaje manual” y aunque los efectos adversos son relativamente comunes, suelen encontrarse en los niveles leve y moderado, como edema, equimosis y dolor, pero suelen remitir de manera espontánea; de tal forma que resulta ser una terapia eficaz, segura, de mínima invasión y con escasos efectos indeseables.⁴⁸

Tras la aprobación por la FDA de la aplicación de colagenasa en las contracturas mencionadas, se ha propuesto su utilización en otras afecciones, como en las cicatrices queloides del lóbulo de la oreja. En un estudio se trataron seis pacientes con esta enfermedad, se inyectó una preparación comercial de colagenasa y se usaron aretes de compresión. Se mantuvo un seguimiento durante 12 meses en los que se identificó alivio en todos los individuos con reducción del tamaño del cuerpo queloide en 50% en promedio, y aunque tres de ellos solicitaron resección quirúrgica, el resto percibió disminución de las lesiones en un grado satisfactorio. Los efectos secundarios de la aplicación de esta sustancia fueron edema, eritema y ulceración transitoria en un caso. Los autores concluyeron que es una opción terapéutica segura de moderada efectividad y que se requieren más estudios al respecto.⁴⁹

No obstante, existe una referencia publicada en 2006 en la que los resultados fueron desalentadores. Se trataron siete pacientes con colagenasa intralesional (clostridiopeptidasa A) junto con triamcinolona; ninguno de los pacientes concluyó el estudio por los numerosos y severos efectos secundarios que incluyeron dolor, hinchazón, formación de ampollas, ulceración y equimosis en el sitio de aplicación, incluso uno de los pacientes requirió hospitalización 48 horas después del procedimiento. Ninguna de las lesiones tuvo alivio perdurable, pues tras seis meses de seguimiento todas volvieron a su tamaño original o incluso mayor; sin embargo, podría entrar en discusión la posibilidad de que

se haya generado una interacción no benéfica entre triamcinolona y colagenasa.⁵⁰

Los compuestos de aplicación tópica que incluyen colagenasa en su formulación pueden presentarse en ungüentos o apósitos de varios tipos que esencialmente favorecen el desbridamiento. Su administración se ha centrado en el tratamiento de quemaduras de distintos orígenes. Algunos estudios destacan sus beneficios en la reparación inmediata y a largo plazo sobre el aspecto de las lesiones residuales y la función en las zonas de secuela.^{51,52}

En un estudio comparativo de la administración tópica de una formulación de colagenasa en ungüento *versus* sulfadiazina de plata en las lesiones de niños con quemaduras, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas tras el tratamiento.⁵³

Un estudio que comparó la efectividad de colagenasa clostridiopeptidasa A (CCA) *vs* resección quirúrgica de la cicatriz concluyó que la administración de colagenasa clostridiopeptidasa A (CCA) resultó en reducción de la estancia en el hospital y de la necesidad total de cirugía y transfusión sanguínea en pacientes con quemaduras con grosor parcial. De modo que clostridiopeptidasa A debería considerarse la opción de tratamiento inicial para la remoción de escaras en niños con una herida por quemadura con grosor parcial y sin infección.⁵⁴

Otro estudio realizado con 79 pacientes divididos en dos grupos comparó la efectividad de la administración de colagenasa tópica *vs* crema de sulfadiazina de plata aplicada tras desbridar o raspar la piel quemada. Las enzimas proteolíticas nativas en la piel o las que se producen por bacterias colonizadoras pueden acelerar la limpieza y sanado de la herida. La colagenasa digiere la colágena nativa y desnaturalizada en el tejido necrótico. Los sitios tratados con cola-

genasa se limpiaron en menos tiempo (media 9.3 días) que los sitios de control (11.6 días). Y de manera similar, los sitios donde se aplicó colagenasa sanaron más rápido que los sitios de control (media 19 vs 22.1 días).⁵⁵

En un estudio piloto, siete individuos, de los que tres tenían cicatriz queloide y dos hipertrófica, recibieron más de una inyección intralesional de colagenasa pura. El tratamiento resultó en la reducción temporal en el volumen de la cicatriz en dos de los pacientes con cicatriz queloide. Sin embargo, el volumen de la cicatriz regresó al mismo nivel (o mayor) tras seis meses de seguimiento. Ningún paciente concluyó el estudio para su revisión final a los dos años. En conclusión, este estudio piloto sugiere que el tratamiento de cicatrices queloides e hipertróficas con inyección intralesional de colagenasa es inefectivo. En la revisión de este estudio destacó el hecho de haber observado notables mejorías en pacientes con quemaduras a quienes se aplicó colagenasa intralesional.⁵⁰

Uso de hialuronidasa en cicatrices

Se ha investigado la influencia de hialuronidasa bovina durante la curación de heridas cutáneas en ensayos *in vitro* e *in vivo*. En el ensayo de las heridas por rasguños, se demostró que la hialuronidasa bovina incrementó la migración y proliferación de fibroblastos *in vitro* en baja concentración y mejoró el número de células en 20%. La hialuronidasa bovina mostró reepitelización en heridas de grosor completo extirpadas *in vivo* en la espalda de ratas Wistar en la fase temprana y en el segundo día posoperatorio. Los análisis histológico y bioquímico apoyaron las observaciones clínicas y mostraron que las heridas tratadas con hialuronidasa bovina exhibieron incremento en el tejido de granulación, disminuyeron la formación de edema y regularon la respuesta inflamatoria mediante la modulación de la liberación de citocinas pro y

antiinflamatorias, factor de crecimiento y mediadores eicosanoides. Además, la hialuronidasa bovina incrementó la expresión de los receptores activados por proliferadores peroxisomales (PPAR), el contenido de colágena en las etapas tempranas de los procesos de curación, así como la angiogénesis. Estos datos juntos revelaron que la hialuronidasa bovina acelera los procesos de curación de la herida y podría ser benéfica para tratar alteraciones en las heridas.⁵⁶

En un reporte publicado en 1999 se describió la aplicación de hialuronidasa intralesional como terapia coadyuvante previo a la resección con técnica de cirugía micrográfica de Mohs de un dermatofibrosarcoma *protuberans* recurrente en el tórax. Se promovió la distensión del tejido circundante a la lesión original y en consecuencia, con resultado favorable, se obtuvo una cicatriz residual menor a la prevista; no se identificó recurrencia de la lesión tumoral tras 24 meses de seguimiento posoperatorio. Los autores sostuvieron que la inyección intralesional de hialuronidasa licúa temporalmente la barrera intersticial y favorece el efecto terapéutico de la quimioterapia en algunos tumores mesenquimatosos. Este abordaje terapéutico se ha utilizado en otras estirpes tumorales como en cáncer de mama y vejiga, pero poco en tumores cutáneos.⁵⁷

Acerca de esto se han descrito los beneficios de la infiltración de hialuronidasa previa a la quimioterapia intralesional con vinblastina para pacientes con lesiones cutáneas por sarcoma de Kaposi. Con ello se logró mejoría en el efecto del fármaco, y se indujo su dispersión sin que se encontrara aumento en la toxicidad sistémica.⁵⁸

Uso de lipasas

Son escasas e insuficientes las referencias del uso de esta enzima en procesos relacionados con la Cirugía dermatológica. Un dato interesante es

que la actividad de la lipasa ácida se utiliza como un componente de vigilancia para evaluar la efectividad de la criopreservación a largo plazo de los cultivos epidérmicos que serán utilizados como aloinjertos en pacientes con heridas de diferentes orígenes.⁵⁹

CONCLUSIONES

En la actualidad se siguen estudiando y desarrollando múltiples procedimientos, ya sea invasivos, mínimamente invasivos y no invasivos, con efecto lipolítico para su aplicación en Dermatología para tratar diferentes tipos de afecciones o corrección de defectos estéticos. Las enzimas más estudiadas son la colagenasa y la hialuronidasa, ya que se encuentran estudios o reportes de casos en varios de sus usos autorizados y no autorizados; sin embargo, la lipasa aún es una enzima que a pesar de tener bien definido su mecanismo de acción de manera endógena, carece de información con estudios o reportes de casos. De manera similar, la combinación de estas tres enzimas carece de información de sustento de la bibliografía, por lo que la experiencia personal de cada profesional será importante para determinar cómo utilizar las enzimas, por las diferentes aplicaciones y combinaciones de las mismas, al igual de que algunas de sus aplicaciones son de uso no autorizado. Además de la falta de reporte de casos en cada una de sus aplicaciones, estas enzimas siguen siendo objeto de constantes estudios biotecnológicos y farmacológicos.

REFERENCIAS

1. Leal-Silva H, Carmona-Hernández E, López-Sánchez N, et al. Reducción de grasa subcutánea, técnicas invasivas y no invasivas. *Dermatol Rev Mex* 2016;60(2):129-41.
2. Kennedy J, Verne S, Griffith R, et al. Non-invasive subcutaneous fat reduction: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(9):1679-88.
3. Hernández-Díaz A, Orellana-Molina A, González-Méndez BM. La terapia láser de baja potencia en la medicina cubana. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2008;24(2):1-11.
4. Weiss E. Radiofrecuencia, cómo elegir la tecnología. Resumen de la disertación en la XV Reunion Internacional de Terapéutica Dermatológica (ATD), Buenos Aires, Argentina. 10 al 13 de septiembre de 2009. [Disponible en: <http://www.atdermae.com/pdfs/XV-reunion-30.pdf>].
5. Valentim-da Silva RM, Froes-Meyer P, Ranaco Santos B, et al. Efectos del ultrasonido de alta potencia en la adiposidad localizada. *Fisioterapia* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ft.2014.06.003>.
6. Manstein D, Laubach H, Watanabe K, et al. Selective cryolysis: a novel method of non-invasive fat removal. *Lasers Surg Med* 2008;40(9):595-604.
7. Trindade-de Almeida AR, Nogueira-Saliba AF. Hyaluronidase in cosmiatry: what should we know? *Surg Cosmet Dermatol* 2015;7(5):197-204.
8. Vellard M. The enzyme as drug: application of enzymes as pharmaceuticals. *Curr Opin Biotechnol* 2003;14(4):444-50.
9. Aberer W, Hahn M, Klade M, et al. Collection of information on enzymes. Office for Official Publications of the European Communities, Luxemburgo 2002. [Información disponible en: <http://ec.europa.eu/environment/archives/dansub/pdfs/enzymerepcomplete.pdf>].
10. Guevara-Hernandez E, López-Zavala AA, Jiménez-Gutiérrez LR, et al. Perspectivas actuales del uso de proteínas recombinantes y su importancia en la investigación científica e industrial. *Rev Ciencias Biol Salud* 2013;15(3):8-17.
11. Gamboa RA, Trujillo-Roldán MA. Un acercamiento a la producción de proteínas recombinantes terapéuticas de uso humano. *Residente* 2009;4(3):87-91.
12. Ramírez-Ramírez J, Ayala-Aceves M. Enzimas: ¿qué son y cómo funcionan? *Revista Digital Universitaria* 2014;15(12):1-13. *Revista Digital Universitaria* [en línea]. [Consultada: diciembre 2016]. Disponible en Internet: <<http://www.revista.unam.mx/vol.15/num12/art91/index.html>> ISSN: 1607-6079.
13. Paivio-Hanninen OO, Atalay M. Enzymes: the biological catalysts of life, nutrition and digestion. En: *Physiology and maintenance-Vol II. Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS)*. Developed under the Auspices of the UNESCO, Eolss Publishers, Paris, France, 2009. [Disponible en: <http://www.eolss.net/>].
14. Buhren BA, Schruppf H, Hoff NP, et al. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. *Eur J Med Res* 2016;25(5):1-7.
15. Kemparaju K, Girish KS. Snake venom hyaluronidase: a therapeutic target. *Cell Biochem Funct* 2006;24:7-12.
16. Hynes WL, Dixon AR, Walton SL, et al. The extracellular hyaluronidase gene (hyla) of *Streptococcus pyogenes*. *FEMS Microbiol Lett* 2000;184:109-112.
17. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan in tissue injury and repair. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007;23:435-461.
18. Rzany B, Becker-Wegerich P, Bachmann F, et al. Hyaluronidase in the correction of hyaluronic acid-based fillers: a

- review and recommendation for use. *J Cosmet Dermatol* 2009;8(4):317-23.
19. Menzel EJ, Farr C. Hyaluronidase and its substrate: biochemistry, biological activities and therapeutic uses. *Cancer Lett* 1998;131(1):3-11.
 20. Vázquez-Flores H, Asz-Sigall D. Hialuronidasa: aplicaciones dermatológicas. *Dermatología CMQ* 2011;9(4):292-94.
 21. Cohen BE, Bashey S, Wysong A. The use of hyaluronidase in cosmetic dermatology: a review of the literature. *J Clin Investigat Dermatol* 2015;3(2):1-7.
 22. Daboor SM, Budge SM, Ghaly AE, et al. Extraction and purification of collagenase enzymes: a critical review. *Am J Biochem Biotech* 2010;6(4):239-263.
 23. Pons L. Metaloproteinasas y matriz extracelular dérmica. Aspectos clave de la degradación del tejido conjuntivo dérmico. *Offarm* 2004;23(5):147-48.
 24. Cohen IK, Diegelmann RF, Keiser HR. Collagen metabolism in keloid and hypertrophic scar. In: Longacre JJ. The ultrastructure of collagen. Charles C Thomas Ed. Illinois, 1973;185:199-212.
 25. Berman B, Bielek H. Keloids. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:117-23.
 26. Diegelmann RF, Cohen IK, McCoy BJ. Growth kinetics and collagen synthesis of normal skin, normal scar and keloid fibroblasts *in vitro*. *J Cell Physiol* 1979;98(2):341-6.
 27. Abergel RP, Pizzurro D, Meeker CA, et al. Biochemical composition of the connective tissue in keloids and analysis of collagen metabolism in keloid fibroblast cultures. *J Invest Dermatol* 1985;84(5):384-90.
 28. Arroyo-Ramos VM. Síntesis enantioselectivas catalizadas por lipasas microbianas. *An Quim* 2000;1:19-24.
 29. González-Bacerio J, Rodríguez-Hernández J, Del-Monte-Martínez A. Las lipasas: enzimas con potencial para el desarrollo de biocatalizadores inmovilizados por adsorción interfacial. *Rev Colomb Biotecnol* 2010;12(1):124-40.
 30. Lasón E, Ogonowski J. Lipase—characterization, applications and methods of immobilization. *CHEMIK* 2010;64(2):97-102.
 31. Merklin RJ. Growth and distribution of human fetal brown fat. *Anat Rec* 1974;178(3):637-45.
 32. Zerini I, Sisti A, Cuomo R, et al. Cellulite treatment: a comprehensive literature review. *J Cosmet Dermatol* 2015;14(3):224-40.
 33. Nurnberger F, Müller G. So-called cellulite: an invented disease. *J Dermatol Surg Oncol* 1978;4(3):221-9.
 34. Emanuele E. Cellulite: advances in treatment: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013;31(6):725-30.
 35. Emanuele E, Bertona M, Geroldi D. A multilocus candidate approach identifies ACE and HIF1A as susceptibility genes for cellulite. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(8):930-5.
 36. Emanuele E. Toward a molecular understanding of cellulite: facts, controversies, and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(2):439.
 37. Turati F, Pelucchi C, Marzatico F, et al. Efficacy of cosmetic products in cellulite reduction: systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(1):1-15.
 38. Dagum AB, Badalamente MA. Collagenase injection in the treatment of cellulite. *Memorias del Plastic Surgery 75th Anniversary, American Society of Plastic Surgeons, San Francisco, California 2006*. Información disponible en: https://asps.confex.com/asps/2006am/techprogram/paper_10359.htm
 39. Singh G, Kumar L. Striae distensae. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71(5):370-2.
 40. Elsaie ML, Baumann LS, Elsaie LT. Striae distensae (stretch marks) and different modalities of therapy: an update. *Dermatol Surg* 2009;35(4):563-73.
 41. Cordeiro RC, Zecchin KG, de-Moraes AM. Expression of estrogen, androgen, and glucocorticoid receptors in recent striae distensae. *Int J Dermatol* 2010;49(1):30-2.
 42. Gomez-Flores G, Molina-Morice W. Tratamiento del acné. *Rev Med Cos Cen* 2012;69(600):91-7.
 43. Morales N, Aristizábal AM. Cicatrices de acné, un reto terapéutico. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2013;21:328.
 44. Fabbrocini G, Annunziata M, D'Arco V, et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract* 2010; vol. 2010, Article ID 893080, 13 pages, 2010. doi:10.1155/2010/893080
 45. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(1 Suppl):s1-s37.
 46. Salem C, Vidal A, Mariangel P, et al. Cicatrices hipertróficas y queloides. *Cuad Cir* 2002;16:77-86.
 47. Swanson J, Watt A, Vedder N. Skin graft loss resulting from collagenase *Clostridium histolyticum* treatment of Dupuytren contracture: case report and review of the literature. *J Hand Surg Am* 2013;38(3):548-51.
 48. Traore E, Wang W, Yafi F, et al. Collagenase *Clostridium histolyticum* in the management of Peyronie's disease: a review of the evidence. *Ther Adv Urol* 2016;8(3):192-202.
 49. Bae-Harboe Y, Harboe-Schmidt J, Graber E, et al. Collagenase followed by compression for the treatment of earlobe keloids. *Dermatol Surg* 2014;40(5):519-24.
 50. Kang N, Sivakumar B, Sanders R, et al. Intra-lesional injections of collagenase are ineffective in the treatment of keloid and hypertrophic scars. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006;59(7):693-9.
 51. Krieger Y, Bogdanov-Berezovsky A, Gurfinkel R, et al. Efficacy of enzymatic debridement of deeply burned hands. *Burns* 2012;38(1):108-12.
 52. Rosenberg L, Krieger Y, Bogdanov-Berezovsky A, et al. A novel rapid and selective enzymatic debridement agent for burn wound management: a multi-center RCT. *Burns* 2014;40(3):466-74.
 53. Ostlie D, Juang D, Aguayo P, et al. Topical silver sulfadiazine vs collagenase ointment for the treatment of partial thick-

- kness burns in children: a prospective randomized trial. *J Pediatr Surg* 2012;47(6):1204-7.
54. Ozcan C, Ergün O, Celik A, et al. Enzymatic debridement of burn wound with collagenase in children with partial-thickness burns. *Burns* 2002;28(8):791-4.
 55. Hansbrough J, Achauer B, Dawson J, et al. Wound healing in partial-thickness burn wounds treated with collagenase ointment versus silver sulfadiazine cream. *J Burn Care Rehabil* 1995;16(3 Pt 1):241-7.
 56. Fronza M, Caetano GF, Leite MN, et al. Hyaluronidase modulates inflammatory response and accelerates the cutaneous wound healing. *PLoS One* 2014;9(11):e112297.
 57. Menon P, Smith K, Crittenden J, et al. Adjuvant therapy with hyaluronidase prior to excision of dermatofibrosarcoma protuberans. *Dermatol Surg* 1999;25(3):205-9.
 58. Smith K, Skelton H, Turiansky G, et al. Hyaluronidase enhances the therapeutic effect of vinblastine in intralesional treatment of Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1977;36(2Pt1):239-42.
 59. Madden M, LaBruna A, Haiiar D, et al. Transplantation of cryopreserved cultured epidermal allografts. *J Trauma* 1996;40(5):743-50.

EVALUACIÓN

1. Es una enzima que rompe los enlaces β de 1,4-N-acetilglucosaminidasa y aumenta la permeabilidad de la piel y del tejido conectivo
 - a) lipasa
 - b) insulina
 - c) hialuronidasa
 - d) collagenasa
2. Es una enzima, aprobada por la FDA, que facilita la difusión de medicamentos en la matriz extracelular y aumenta su absorción
 - a) lipasa
 - b) insulina
 - c) hialuronidasa
 - d) collagenasa
3. Son enzimas que tienen la capacidad de romper enlaces peptídicos de colágena a pH fisiológico
 - a) lipasa
 - b) insulina
 - c) hialuronidasa
 - d) collagenasa
4. ¿Qué tipos de collagenasa se han identificado en la piel humana?
 - a) MMP-1, MMP-8, MMP-13
 - b) MMP-1, MMP-10, MMP-13
 - c) MMP-5, MMP-8, MMP15
 - d) MMP-4, MMP-8, MMP-12
5. Es la collagenasa intersticial más abundante y sus sustratos moleculares son capaces de degradar las colágenas de tipos I y III
 - a) MMP-1
 - b) MMP-8
 - c) MMP-10
 - d) MMP-13
6. Son enzimas usadas para tratar quemaduras y úlceras, eliminar tejido de cicatrices y en trasplante de órganos
 - a) lipasas
 - b) insulinas
 - c) hialuronidasas
 - d) collagenasas
7. Enzimas que se han definido como específicas para catalizar la separación hidrolítica de ácidos grasos de cadena larga y glicerol en un entorno que no sea agua
 - a) lipasas
 - b) insulinas

- c) hialuronidasas
 - d) colagenasas
8. Enzimas que se han usado como aditivos para detergentes, en la industria de alimentos, en producción de cosméticos, medicamentos y tratamientos ambientales, entre otras aplicaciones
- a) lipasas
 - b) insulinas
 - c) hialuronidasas
 - d) colagenasas
9. Son algunos de los padecimientos en los que se ha demostrado que la aplicación de enzimas como la hialuronidasa, colagenasa y lipasa ha sido eficaz
- a) estrías
 - b) paniculopatía edematosa fibroesclerótica
 - c) cicatrices posacnéicas
 - d) todas las anteriores
10. La contractura de Dupuytren y la enfermedad de Peyronie pueden tratarse con la siguiente enzima:
- a) lipasa
 - b) insulina
 - c) hialuronidasa
 - d) colagenasa

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*.

El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2017 a la siguiente dirección electrónica:

articulos@nietoeditores.com.mx

Fecha límite de recepción de evaluaciones:
31 de enero de 2018.