

Efecto Inmunohistoquímico de la Vitamina E y el Ácido Valproico en el Desarrollo de Epidermis y Folículos Pilosos

Immunohistochemical Effect of Vitamin E and Valproic Acid on the Development of Epidermis and Hair Follicles

Daniel Conei¹; Gustavo Saint-Pierre² & Rodrigo Muñoz-Cofré³

CONEI, D.; SAINT-PIERRE, G. & MUÑOZ-COFRÉ, R. Efecto inmunohistoquímico de la vitamina E y el ácido valproico en el desarrollo de epidermis y folículos pilosos. *Int. J. Morphol.*, 43(1):203-208, 2025.

RESUMEN: Los efectos secundarios a fármacos antiepilépticos (FAE) son los principales factores limitantes en la adherencia al tratamiento, destacando efectos cosméticos, como la alopecia. Uno de los más utilizados es el ácido valproico (VPA), el que causa pérdida de cabello y alopecia, siendo más frecuente a dosis más altas, tratamientos crónicos y/o en mujeres, esto al ocasionar un aumento de especies reactivas de oxígeno, lo que produce alopecia y menor expresión de proteínas como Sonic Hedgehog (Shh), pudiendo contrarrestarse con vitamina E (VE). El objetivo de estudio fue determinar la inmunoexpresión de Shh en epidermis y folículos pilosos en fetos de ratones expuestos a VPA, VPA+VE y VE. Se conformaron 4 grupos de ratones hembra gestantes (*Mus musculus*) BALB/c, a los que se les administró al grupo control suero fisiológico 0,3 mL, grupo VPA 600 mg/kg, grupo VPA 600 mg/kg + VE 200 UI/kg y grupo VE 200 UI/kg, vía oral, dosis crónica. A los 17,5 días post-coital, se extrajeron los fetos y se realizó técnica inmunohistoquímica con anticuerpo policlonal Shh, dilución 1:100 a partir de cortes histológicos seriados a nivel torácico. Se describió la morfología de las muestras marcadas positivamente, se midió la densidad óptica integrada (DOI) y porcentaje de área inmunoreactiva (%) en dermis y folículos pilosos en desarrollo. Resultados: La inmunotinción de Shh fue positiva en epidermis y folículos pilosos en desarrollo. En la DOI, el grupo VPA presentó una menor intensidad de inmunoreacción en comparación a los grupos control, VPA+VE y VE ($p < 0,0001$). En cuanto al porcentaje de área inmunopositiva, el grupo VPA evidenció un menor porcentaje de inmunoreacción en comparación al grupo control ($p < 0,0001$), grupo VPA+VE ($p < 0,001$) y grupo VE ($p < 0,005$). Entre los grupos control, VPA+VE y VE no hubo diferencias significativas. La vitamina E modula alteraciones inducidas por VPA en fetos, en la expresión de Shh en epidermis y folículos pilosos.

PALABRAS CLAVE: Piel; Folículos pilosos; Ácido valproico; Vitamina E.

INTRODUCCIÓN

El ácido valproico (VPA) es un fármaco ampliamente utilizado para el tratamiento de patologías neurológicas, tales como epilepsias, trastornos convulsivos, trastornos del ánimo, bipolaridad y cefaleas, entre otras (Woolley & Mills, 2022). Esto se debe a que su mecanismo de acción ejerce una inhibición de histonas deacetilasas, enzimas que modifican la cromatina, y por ende, la expresión génica. También es capaz de inhibir la entrada de sodio por medio de bloquear los canales de sodio voltaje-dependientes y reduce las concentraciones de ácido gamma hidroxibutírico (GABA), atenuando estados de excitación neuronal (Conei *et al.*, 2016).

La utilidad clínica y adherencia farmacológica de este neuromodulador puede verse comprometida por sus

reacciones adversas, entre las que se describen temblores, aumento de peso, trastornos gastrointestinales, disfunción hepática, acidosis metabólica, trombocitopenia y alopecia (Chen *et al.*, 2015). Este último tiene una incidencia del 12% en pacientes con tratamiento crónico (Kakunje *et al.*, 2018), siendo una pérdida difusa, sin cicatrices y dependiente de la dosis (Patrizi *et al.*, 2005).

Diferentes estudios de casos han reportado la pérdida de cabello asociado al tratamiento con VPA, independiente de la edad. Por ejemplo, en un paciente pediátrico con 500 mg de VPA dos veces al día presentó pérdida de cabello 25 días después de iniciada la medicación, revirtiéndose luego de la modificación del tratamiento antiepiléptico (Panwar *et al.*, 2016). En adultos, si bien se documenta que es más

¹ Departamento de Procesos Terapéuticos, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Temuco, Temuco, Chile.

² Programa de Virología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

³ Centro de Excelencia en Estudios Morfológicos y Quirúrgicos. Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

frecuente en mujeres que en hombres, estudios determinaron que en dosis entre 600 a 800 mg al día en tratamientos crónicos se presentó pérdida de cabello desde los 25 días de iniciado el tratamiento, condicionando el uso del fármaco para los fines terapéuticos (Ramakrishnappa & Belhekar, 2013; Tomita *et al.*, 2015). De manera concomitante a la alopecia, se puede presentar la aparición de cabello rizado, aspecto canoso y sucio del cabello. La pérdida total del cabello es poco frecuente y el crecimiento de cabello nuevo suele comenzar aproximadamente entre 2 y 3 meses después de la aparición de la alopecia (Chen *et al.*, 2015).

Desde el punto de vista de los mecanismos involucrados, estos no se encuentran del todo claros. Se postula que el VPA causa efluvio telógeno, una forma de alopecia no cicatricial que se produce al precipitar los folículos a una fase de reposo prematura, causando una pérdida entre 100 y 150 cabellos al día (Mercke *et al.*, 2000; Malkud, 2015). En este periodo, si existe una disminución en la actividad de la biotinidasa durante el tratamiento, esta condición se puede revertir con biotina (Yilmaz *et al.*, 2009; Tomita *et al.*, 2015).

Un eventual mecanismo en el desarrollo de cabellos y folículos pilosos se encuentra asociado a la actividad de la proteína Sonic Hedgehog (Shh) desde la etapa prenatal, en donde se evidenció que su inhibición modula el crecimiento del folículo piloso y la morfogénesis, como también el desarrollo de la epidermis (Zheng *et al.*, 2019). Sin embargo, estudios han demostrado que el VPA es capaz de disminuir su actividad, siendo contrarrestado por la administración de vitamina E (VE) (Hsieh *et al.*, 2014; Conei *et al.*, 2016; Conei *et al.*, 2021). A la fecha, no se presentan estudios que asocien la exposición a VPA con alteraciones en la expresión de SHH, por lo que el propósito de investigación es determinar la inmunoexpresión de SHH en epidermis y folículos pilosos en fetos de ratones expuestos a VPA, VPA+VE y VE.

MATERIAL Y MÉTODO

Se conformaron 4 grupos de ratones hembra (*Mus musculus*) BALB/c, cada uno de ellos conformados por 5 ratones (n=20), provenientes del Bioterio del Programa de Doctorado en Ciencias Morfológicas de la Universidad de La Frontera, Temuco, Chile. Se realizaron cruces controladas con machos reproductivamente sanos. Para confirmar la gestación, se observó la presencia del tapón mucoso en el introito vaginal, considerándose el día 0,5 post-coital (dpc). Al lo largo del protocolo experimental, se rsguardon las condiciones ambientales con una temperatura de 22±2° C, humedad ambiental entre 50 a 70 %, ciclos de luz/oscuridad de 12 h y alimentación habitual de laboratorio. El estudio

contó con la aprobación del Comité Ético-Científico de la Universidad de La Frontera, acta n°122_18.

Desde la confirmación de la gestación, cada grupo fue dividido de manera aleatorizada acorde al tratamiento recibido: Grupo control con suero fisiológico 0,3 mL, grupo VPA con 600 mg/kg (Atemperator®, Laboratorio Recalcine), grupo VPA+VE con 600 mg/kg de VPA y 200 UI de VE (Laboratorio Fasa), grupo VE con 200 UI de VE. Todos los tratamientos fueron vía oral, desde el inicio al término de la gestación acorde a modelos previos (Conei *et al.*, 2016).

A los 17,5 dpc, se aplicó el protocolo de eutanasia con ketamina 80 mg/kg y xilazina 10 mg/kg vía intraperitoneal por 3 veces, para luego realizar dislocación cervical (American Veterinary Medical Association, 2013). Se realizó la disección de los cuernos uterinos para la extracción de los fetos, los cuales fueron fijados en solución formalina tamponada 10 % en PBS e incluidos en paraplast (Sigma-Aldrich Co., St Louis, MO, USA). Se obtuvieron cortes transversales de 5 µm en micrótopo Leica (RM2255) en dirección céfalo-caudal a nivel torácico, los cuales se adhirieron a portaobjetos con carga positiva (Citoglas). Se aplicó inmunohistoquímica con anticuerpo policlonal anti-Shh (Santa Cruz Biotechnology, H-160, conejo), a dilución 1:100 en PBS. Se hizo recuperación de antígenos en vaporera por 40 min en solución desensmascarante de antígenos (Vector Labs, H-3301). El bloqueo de peroxidasa endógena se realizó con peróxido de hidrógeno en metanol y bloqueo inespecífico de proteínas con PBS+BSA al 3 %. El anticuerpo primario fue detectado por la incubación del polímero conjugado con anticuerpo anti conejo y HRP durante 15 min (SuperPicture™, Thermo Fisher, 878963), teniendo como sustrato diaminobencidina (DAB, Vector Labs, SK-4100) durante 1-2 min. Para el control negativo se desarrolló la técnica sin la incubación con el anticuerpo primario.

Las muestras fueron fotografiadas en microscopio Leica (DM750) con cámara digital HD Leica (ICC50 HD), analizándose según su positividad. Se describió la morfología de las muestras marcadas positivamente, se midió la densidad óptica integrada (DOI) y porcentaje de área inmunoreactiva (% area) en dermis y folículos pilosos en desarrollo. Para ello se utilizó el programa Image Pro Plus 9.1 (Mediacybernetics, USA). Los resultados fueron presentados como la media y desviación estándar. Para el análisis estadístico se utilizó el programa Graph Pad Prism 9.0 (GraphPad Software Inc, USA). Se aplicó test de ANOVA para medidas anidadas y test de comparaciones múltiples de Tukey, considerándose el valor de $p \leq 0,05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

La organización histológica de las muestras analizada fue conservada en todos los grupos, con igual distribución de folículos pilosos e integridad de la epidermis, sin diferencias cualitativas. Por su parte, cada grupo presentó positividad a la inmunotinción de SHH en epidermis y folículos pilosos en desarrollo. En el grupo tratado con VPA, fue más débil en folículos pilosos que en epidermis. El grupo VPA+VE presentó la distribución de inmunopositividad similar al grupo control y VE.

Al cuantificar la DOI, el grupo VPA presentó una intensidad de inmunorreacción de $0,248 \pm 0,044$, siendo menor en comparación a los grupos control con $0,333 \pm 0,017$, VPA+VE con $0,353 \pm 0,024$ y VE con $0,334 \pm 0,025$, con diferencias estadísticamente significativas (valor $p < 0,0001$). En cuanto al porcentaje de área inmunopositiva, el grupo VPA evidenció un menor porcentaje de inmunorreacción con $32,33 \pm 2,985$ % en comparación al grupo control ($42,40 \pm 4,631$ %; valor $p < 0,0001$), grupo VPA+VE ($40,87 \pm 2,858$ %; valor $p < 0,001$) y grupo VE ($40,30 \pm 5,932$ %; valor $p < 0,005$). Para ambas variables entre los grupos control, VPA+VE y VE no hubo diferencias significativas (Fig. 1).

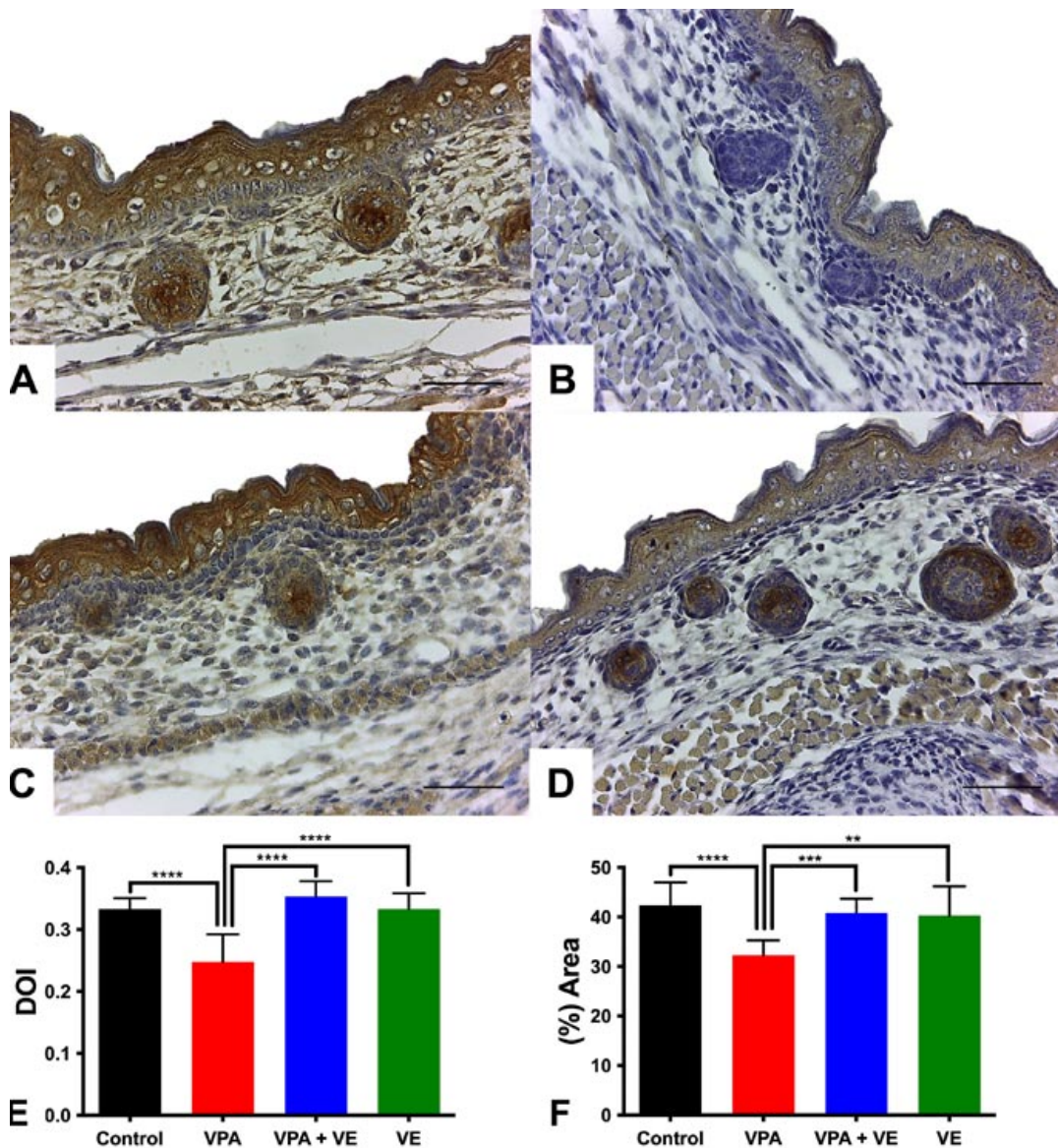


Fig. 1. Epidermis y folículos pilosos de fetos de 17,5 días post-coital. Inmunotinción con anticuerpo anti-Shh. En A: grupo control; en B: grupo VPA; en C: grupo VPA+VE; en D: grupo VE. En E, gráfico comparativo de la densidad óptica integrada (DOI). En F, gráfico comparativo del porcentaje de área de inmunotinción (%). ** Valor $p < 0,005$, *** valor $p < 0,001$, **** valor $p < 0,0001$. VPA: ácido valproico. VE: vitamina E.

DISCUSIÓN

La presente investigación demuestra que la VE tiene un efecto modulador en la inmunolocalización de SHH en folículos pilosos y epidermis, en un modelo de exposición prenatal a VPA. Este fármaco es ampliamente utilizado como antiepiléptico y estabilizador del ánimo, por lo que se considera de primera línea. Sin embargo, dentro de sus efectos adversos se describe la presencia de alopecia, pérdida de cabello, presencia de cabello rizado y canoso. Esto compromete la adherencia farmacológica al tratamiento, considerando que se utiliza en patologías neurológicas crónicas, siendo tratamientos de largo alcance (Kakunje *et al.*, 2018).

Estas alteraciones causadas por el VPA concuerdan con estudios previos, en donde se ha visto que la incidencia general de alteraciones capilares asociadas al tratamiento crónico es del 11 %, siendo directamente proporcional a la dosis utilizada (Wang *et al.*, 2019). En casos de uso de VPA durante la gestación, en recién nacidos puede ocasionar aplasia cutánea congénita del cuero cabelludo y presentar un parche de alopecia (Govindan & Mandadi, 2021). La pérdida de cabello es difusa y se reporta en pacientes al informar la caída excesiva de cabello en el lavado, cepillado y/o peinado, de manera gradual (Rebora, 2019). Otros cambios asociados a la administración de VPA son cambios de color, adelgazamiento del cabello, ondulación y rizado (Mercke *et al.*, 2000; Yasemin, 2016).

El crecimiento del cabello se divide en tres fases: La fase anágena o de crecimiento, la cual presenta un desarrollo entre 2 a 6 años y corresponde al mayor crecimiento de cabello; la fase catágena o de transición, con duración de 2 semanas; y la fase telógena o de descanso con duración de 2 a 4 meses. Es en esta última donde el VPA puede causar pérdida difusa al precipitar los folículos pilosos en la prematuridad de la fase de reposo, causando efluvio telógeno (Praharaj *et al.*, 2022). Dentro de los mecanismos propuestos, destaca que el VPA ocasiona deficiencia en los niveles plasmáticos de biotina al alterar la microbiota intestinal productora de biotina, como también alterar la función mitocondrial hepática (Mock & Dyken, 1997). De manera específica, estudios previos demuestran que la administración crónica de VPA en pacientes disminuye la actividad de la biotinidasa, enzima responsable de liberar biotina. Por su parte, el efecto quelante que tiene el VPA sobre el zinc y selenio compromete su absorción, siendo importante para la queratinización y crecimiento folicular (Yilmaz *et al.*, 2009). En cuanto a vitaminas importantes para la integridad de la epidermis y folículos pilosos se encuentra la vitamina D, siendo ampliamente documentado su disminución en

tratamientos con VPA al aumentar las especies reactivas de oxígeno (Nicolaidou *et al.*, 2006; Menon & Harinarayan, 2010). Por último, también se puede hipotetizar que los efectos hiperandrogénicos que causa el VPA al inhibir la aromataasa, enzima clave en la conversión de andrógenos a estrógenos, pueden ocasionar pérdida del cabello sobre todo en mujeres (Verrotti *et al.*, 2016).

Cabe destacar un efecto paradójico relacionado al VPA. Dado a su mecanismo de acción como inhibidor de histonas deacetilasas, estudios determinaron que la administración de VPA vía tópica puede inducir la regeneración del cabello en modelos murinos y promueve el crecimiento del cabello humano, como en los casos de alopecia androgénica o post-radioterapia (Lee *et al.*, 2012; Jo *et al.*, 2013; Watanabe *et al.*, 2017). No obstante, es posible que este efecto pueda estar relacionado con la predisposición individual, por lo que se considera un arma de doble filo (Agrawal & Das, 2017).

La inmunolocalización de SHH se encontró conservada en los grupos control, VPA+VE y VE, sin diferencias estadísticamente significativas. SHH, junto a Wnt y TGF- β se expresan en las células madre que residen en la epidermis, conformando vías de señalización necesarias para la reparación y mantenimiento de la epidermis, folículos pilosos, glándulas sebáceas y cúpulas sensoriales asociadas al tacto (Abe & Tanaka, 2017). Por ende, su desregulación altera la homeostasis de la piel, dando lugar al desarrollo de cáncer. En particular, la activación aberrante de la señalización de SHH es la principal causa del carcinoma basocelular (Epstein, 2008). La vía de señalización asociada a la actividad de SHH contiene a las proteínas Ptch1, Smo, Gli1 y Gli2, se expresan tanto en los componentes epiteliales como dérmicos del folículo piloso. Específicamente, se observan niveles más altos de Ptch1 y Gli1 en el mesénquima dérmico folicular. En contraste, la expresión de Ptch2 está restringida a las células epiteliales del brote piloso donde se coexpresa con SHH (Motoyama *et al.*, 1998). Por lo tanto, la vía de señalización de HH funciona tanto en el epitelio como en el mesénquima.

En contraste, el grupo tratado con VPA presentó una inmunotinción débil en epidermis y folículos pilosos. Si bien no existen estudios previos que relacionen la expresión SHH luego del tratamiento de VPA en la piel, en tejido nervioso en embriones de ratón con exposición prenatal a VPA presentaron menor expresión de SHH en notocorda y placa del piso del tubo neural (Conei *et al.*, 2016). En este mismo modelo, pero con inhibición de SHH

se puede iniciar la formación del folículo piloso y se condensan fibroblastos especializados, lo que indica que los eventos iniciales del desarrollo del folículo piloso son independientes de la señalización de SHH. No obstante, en la fase de maduración del folículo piloso, la pérdida de SHH reduce selectivamente la proliferación de queratinocitos en el epitelio del folículo en desarrollo, de modo que falla el crecimiento descendente de las células epiteliales. Por lo tanto, el número de folículos pilosos se reduce, siendo una hipótesis al mecanismo de alteración que ocasiona el VPA (Zheng *et al.*, 2019).

El tratamiento de VPA+VE arrojó resultados similares al grupo control, con diferencias significativas en comparación al grupo tratado sólo con VPA. La VE es un compuesto químico liposoluble antioxidante no enzimático, en donde se ha visto que el uso crónico de VPA disminuye los niveles de VE y aumenta las ROS (Zhang *et al.*, 2010). Estudios previos han demostrado que los efectos generales del VPA podrían ser revertidos con la administración de VE en sistema nervioso, músculo-esquelético y reproductor masculino (Hsieh *et al.*, 2014; Conei *et al.*, 2016; Conei *et al.*, 2021). En este caso, dentro de los tejidos altamente sensibles al estrés oxidativo, se encuentra la piel y cuero cabelludo, ya que un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), puede ocasionar envejecimiento intrínseco y extrínseco. Esto ocasiona directamente una disminución de la función de los melanocitos y de la producción de cabello o alopecia (Poljšak *et al.*, 2012, Trüeb, 2021). Incluso, actualmente desde el punto de vista clínico se considera la suplementación de antioxidantes como estrategia de prevención de alteraciones cutáneas causadas por ROS, tales como la combinación de VE y selenio, ya que la primera puede interactuar directamente con los radicales libres lipídicos (Pincemail & Meziane, 2022), mientras que la segunda es el principal cofactor de la glutatión peroxidasa (GPx), enzima clave que reduce los peróxidos lipídicos a moléculas inofensivas (Hu *et al.*, 2022). Diferentes estudios han demostrado que la deficiencia de VE puede provocar ulceraciones cutáneas y cambios en la reticulación del colágeno de la piel (Liu *et al.*, 2021).

Según lo anteriormente mencionado, las alteraciones de la piel y folículos pilosos ocasionadas por el VPA aunque si bien son carácter difuso y dosis dependiente, conlleva al incumplimiento del tratamiento. El presente estudio, al evaluar de forma pionera la administración concomitante con VE en un modelo de gestación, se puede concluir de manera inicial que sería una alternativa importante a fin de contrarrestar la pérdida de cabello.

CONEI, D.; SAINT-PIERRE, G. & MUÑOZ-COFRÉ, R. Immunohistochemical effect of vitamin E and valproic acid on the development of epidermis and hair follicles. *Int. J. Morphol.*, 43(1):203-208, 2025.

SUMMARY: Side effects of antiepileptic drugs (AEDs) are the main limiting factors in adherence to treatment, highlighting cosmetic effects, such as alopecia. One of the most used is valproic acid (VPA), which causes hair loss and alopecia, being more frequent at higher doses, chronic treatments and/or in women. VPA causes an increase in reactive oxygen species, which causes alopecia and reduced expression of proteins such as Sonic Hedgehog (Shh), which can be counteracted with vitamin E (VE). The research aimed to determine the immunoreaction of Shh in the epidermis and hair follicles of mouse fetuses exposed to VPA, VPA+VE and VE. Four groups of pregnant female BALB/c mice (*Mus musculus*) were formed, to which the control group was administered 0.3 mL physiological serum, the VPA group 600 mg/kg, the VPA group 600 mg/kg + VE 200 IU/kg and the VE group 200 IU/kg, orally, chronic dose. At 17.5 days post-coital, the fetuses were extracted and immunohistochemistry was performed with polyclonal Shh antibody, 1:100 dilution from serial histological sections at the thoracic level. The morphology of the positively labeled samples was described, the integrated optical density (IOD) and percentage of immunoreactive area (%) in the dermis and developing hair follicles were measured. Shh immunostaining was positive in epidermis and developing hair follicles. At IOD, the VPA group showed a lower intensity of immunoreaction compared to the control, VPA+VE and VE groups ($p < 0.0001$). Regarding the percentage of immunopositive area, the VPA group showed a lower percentage of immunoreaction compared to the control group ($p < 0.0001$), VPA+VE group ($p < 0.001$) and VE group ($p < 0.005$). There were no significant differences between the control, VPA+VE and VE groups. Vitamin E modulates VPA-induced alterations in the expression of Shh in the epidermis and hair follicles in fetuses.

KEYWORDS: Skin; Hair follicles; Valproic acid; Vitamin E.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abe, Y. & Tanaka, N. Roles of the Hedgehog Signaling Pathway in Epidermal and Hair Follicle Development, Homeostasis, and Cancer. *J. Dev. Biol.*, 5(4):12, 2017.
- Agrawal, A. K. & Das, S. Valproic acid and alopecia: A two-edged sword. *Asian J. Psychiatr.*, 29:39-40, 2017.
- Chen, B.; Choi, H.; Hirsch, L. J.; Moeller, J.; Javed, A.; Kato, K.; Legge, A.; Buchsbaum, R. & Detyniecki, K. Cosmetic side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 42:129-37, 2015.
- Conei, D.; Rojas, M.; Santamaría, L. & Risopatrón, J. Protective role of vitamin E in testicular development of mice exposed to valproic acid. *Andrologia*, 53(8):e14140, 2021.
- Conei, D.; Soler, B.; Saint-Pierre, G. & Rojas M. Role of Vitamin E in Neural Tube of Mouse (*Mus musculus*) Embryos and Fetuses treated with Valproic Acid: Immunohistochemical Study of Sonic Hedgehog. *Int. J. Morphol.*, 34(3):1044-50, 2016.
- Epstein, E.H. Basal cell carcinomas: Attack of the hedgehog. *Nat. Rev. Cancer.*, 8:743-54, 2008.
- Govindan, K. & Mandadi, G.D. Alopecia in Breastfed Infant Possibly Due to Mother Getting Valproate. *Indian J. Pediatr.*, 88(5):519-20, 2021.

- Hsieh, C. L.; Chen, K. C.; Lin, P. X.; Peng, C. C. & Peng, R. Y. Resveratrol and vitamin E rescue valproic acid-induced teratogenicity: the mechanism of action. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 41(3):210-9, 2014.
- Hu, Q.; Zhang, Y.; Lou, H.; Ou, Z.; Liu, J.; Duan, W.; Wang, H.; Ge, Y.; Min, J.; Wang, F. & Ju, Z. GPX4 and vitamin E cooperatively protect hematopoietic stem and progenitor cells from lipid peroxidation and ferroptosis. *Cell Death Dis.*, 12:706, 2022.
- Jo, S. J.; Choi, S. J.; Yoon, S. Y.; Lee, J. Y.; Park, W. S.; Park, P. J.; Kim, K. H.; Eun, H. C. & Kwon, O. Valproic acid promotes human hair growth in in vitro culture model. *J. Dermatol. Sci.*, 72(1):16-24, 2013.
- Kakunje, A.; Prabhu, A.; Sindhu Priya, E. S.; Karkal, R.; Kumar, P.; Gupta, N & Rahyanath, P.K. Valproate: It's Effects on Hair. *Int. J. Trichology*, 10(4):150-3, 2018.
- Lee, S. H.; Yoon, J.; Shin, S. H.; Zahoor, M.; Kim, H. J.; Park, P. J.; Park, W. S.; Min, S.; Kim, H. Y. & Choi, K. Y. Valproic acid induces hair regeneration in murine model and activates alkaline phosphatase activity in human dermal papilla cells. *PLoS One*, 7(4):e34152, 2012.
- Liu, X.; Yang, G.; Luo, M.; Lan, Q.; Shi, X.; Deng, H.; Wang, N.; Xu, X. & Zhang, C. Serum vitamin E levels and chronic inflammatory skin diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 16:e0261259, 2021.
- Malkud, S. Telogen Effluvium: A Review. *J. Clin. Diagn. Res.*, 9(9):WE01-3, 2015.
- Menon, B. & Harinarayan, C.V. The effect of anti epileptic drug therapy on serum 25-hydroxyvitamin D and parameters of calcium and bone metabolism--a longitudinal study. *Seizure*, 19(3):153-8, 2010.
- Mercke, Y.; Sheng, H.; Khan, T. & Lippmann, S. Hair loss in psychopharmacology. *Ann. Clin. Psychiatry*, 12(1):35-42, 2000.
- Mock, D. M. & Dyken, M.E. Biotin catabolism is accelerated in adults receiving long-term therapy with anticonvulsants. *Neurology*, 49(5):1444-7, 1997.
- Motoyama, J.; Takabatake, T.; Takeshima, K. & Hui C. Ptch2, a second mouse Patched gene is co-expressed with Sonic hedgehog. *Nat. Genet.*, 18:104-6, 1998.
- Nicolaidou, P.; Georgouli, H.; Kotsalis, H.; Matsinos, Y.; Papadopoulou, A.; Fretzayas, A.; Syriopoulou, V.; Krikos, X.; Karantana, A. & Karpathios, T. Effects of anticonvulsant therapy on vitamin D status in children: prospective monitoring study. *J. Child. Neurol.*, 21(3):205-9, 2006.
- Panwar, J.B.; Ishwar, C.; Bhardwaj, B.L.; Tilakraj, R. & Bansal, R. Sodium valproate induced alopecia in a patient of epilepsy. *J. Dent. Med. Sci.*, 15(6):112-4, 2016.
- Patrizi, A.; Savoia, F.; Negosanti, F.; Posar, A.; Santucci, M. & Neri, I. Telogen effluvium caused by magnesium valproate and lamotrigine. *Acta Derm. Venereol.*, 85(1):77-8, 2005.
- Pincemail, J. & Meziane, S. On the Potential Role of the Antioxidant Couple Vitamin E/Selenium Taken by the Oral Route in Skin and Hair Health. *Antioxidants (Basel)*, 11(11):2270, 2022.
- Poljsak, B.; Dahmane, R. & Godic, A. Intrinsic skin aging: The role of oxidative stress. *Acta. Derm. Alp. Pannonica. Adriat.*, 21:33-6, 2012.
- Praharaj, S. K.; Munoli, R. N.; Udupa, S. T. & Vaidyanathan, S. Valproate-associated hair abnormalities: Pathophysiology and management strategies. *Hum. Psychopharmacol.*, 37(1):e2814, 2022.
- Ramakrishnappa, S. K. & Belhekar, M. N. Serum drug level-related sodium valproate-induced hair loss. *Indian J. Pharmacol.*, 45(2):187-8, 2013.
- Rebora, A. Telogen effluvium: a comprehensive review. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, 12:583-590, 2019.
- Tomita, T.; Goto, H.; Yoshida, T.; Tanaka, K.; Sumiya, K. & Kohda, Y. Dose-dependent valproate-induced alopecia in patients with mental disorders. *Indian J. Pharmacol.*, 47(6):690-2, 2015.
- Trüeb, R.M. Oxidative stress and its impact on skin, scalp and hair. *Int. J. Cosm. Sci.*, 43:9-13, 2021.
- Verrotti, A.; Mencaroni, E.; Cofini, M.; Castagnino, M.; Leo, A.; Russo, E. & Belcastro, V. Valproic Acid Metabolism and its Consequences on Sexual Functions. *Curr. Drug. Metab.*, 17(6):573-81, 2016.
- Wang, X.; Wang, H.; Xu, D.; Zhu, L. & Liu, L. Risk of valproic acid-related alopecia: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*, 69:61-69, 2019.
- Watanabe, S.; Kuwabara, Y.; Suehiro, S.; Yamashita, D.; Tanaka, M.; Tanaka, A.; Ohue, S. & Araki H. Valproic acid reduces hair loss and improves survival in patients receiving temozolomide-based radiation therapy for high-grade glioma. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 73(3):357-363, 2017.
- Woolley, B. & Mills, J. Versatile Valproic Acid. *Issues Ment Health Nurs.*, 43(11):1072-4, 2022.
- Yasemin, G. Curly Hair Induced by Valproate in Bipolar Disorder. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.*, 14(1):114, 2016.
- Yilmaz, Y.; Tasdemir, H. A. & Paksu, M. S. The influence of valproic acid treatment on hair and serum zinc levels and serum biotinidase activity. *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, 13(5):439-43, 2009.
- Zhang, B.; Wang, X. & Nazarali, A. J. Ascorbic acid reverses valproic acid-induced inhibition of hoxa2 and maintains glutathione homeostasis in mouse embryos in culture. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 30(1):137-48, 2010.
- Zheng, L.; Rui, C.; Zhang, H.; Chen, J.; Jia, X. & Xiao, Y. Sonic hedgehog signaling in epithelial tissue development. *Regen. Med. Res.*, 7:3, 2019.

Autor para correspondencia:

Daniel Conei Valencia

Departamento de Procesos Terapéuticos

Facultad de Ciencias de la Salud

Universidad Católica de Temuco

Temuco

CHILE

E-mail: dconei@uct.cl