Monografías de Dermatología

volumen 25 - nº 1 - enero-febrero 2012

Cosmecéuticos 2011

Coordinador: Aurora Guerra Tapia

Edición y Administración
AULA MÉDICA EDICIONES (Grupo Aula Médica, S.L.)

Madrid
C/ Paseo del Pintor Rosales, 26
28008 Madrid

Periodicidad
Monografías de Dermatología publica 6 números al año

Suscripciones
AULA MÉDICA EDICIONES (Grupo Aula Médica, S.L.)

Correo electrónico (Dpto. Suscripción):
suscripciones@grupoaulamedica.com
pedidos@grupoaulamedica.com

Por teléfono: 913 576 609
Por fax: 913 576 521
Por e-mail: suscripciones@grupoaulamedica.com

Precios suscripción/pedidos: La suscripción anual para la revista Monografías de Dermatología, 6 números al año:

☐ 138,66 € Profesional
☐ 194,13 € Institución

Estos precios no incluyen IVA ni gastos de envío

Cambio de domicilio: Debe comunicarse a nuestro departamento de suscripciones cuando éste se produzca.

Depósito Legal: M-9.489-1991

ISSN: 0214-4735

Soporte válido: 17/05-12-CM

Cosmecéuticos 2011

Coordinador: Aurora Guerra Tapia

Profesora Titular de Dermatología. Facultad de Medicina de la Universidad Complutense.
Jefa de Sección de Dermatología del Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España

COLABORADORES

S. Cacciapuoti
Division of Clinical Dermatology. Department of Systematic Pathology. University of Naples "Federico II"

E. Casas de la Asunción
MIR 3 Dermatología MQ y Venereología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Zoe Diana Draelos
Clinical Associate Professor. Department of Dermatology. Wake Forest University School of Medicine. Winstom-Salem-North Carolina President. Dermatology Consulting Services. High Point. NC

G. Fabbrocini
Division of Clinical Dermatology. Department of Systematic Pathology. University of Naples "Federico II"

M. García Bustinduy
Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife

E. García del Cañizo
Licenciada en Ciencias Químicas. Universidad Complutense de Madrid. Madrid

J. Garza Gómez
Hospital Universitario "Dr. José E. González". Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey. Nuevo León. México

M. Gómez Flores
Hospital Universitario "Dr. José E. González". Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey. Nuevo León. México

E. González-Guerra
Servicio de Dermatología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

M. Herz Ruelas
Hospital Universitario "Dr. José E. González". Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey. Nuevo León. México

Juan Honeyman
Profesor titular. Departamento de Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Chile

H. Husein El Ahmed
Hospital Universitario San Cecilio. Granada

C. Marasca
Division of Clinical Dermatology. Department of Systematic Pathology. University of Naples "Federico II"

Antonio Martorell-Calatayud
Adjunto. Servicio de Dermatología. Hospital de Manises. Valencia

N. P. Merino de Paz
Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife

J. C. Moreno Giménez
Jefe Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

R. Ortega del Olmo
Departamento de Dermatología. Facultad de Medicina.

M. Rodríguez Martín
Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife

Virginia Sanz-Motilva
Residente de tercer año. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Esther Serra Baldrich
Adjunto de Dermatología. Hospital Sant Pau. Barcelona

Emilia Zegpi
Profesor agregado. Departamento de Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Chile

aulamédica formación en salud

© GRUPO AULA MEDICA, S.L. 2012.

Reservados todos los derechos de edición. Se prohíbe la reproducción o transmisión, total o parcial de los artículos contenidos en este número, ya sea por medio automático, de fotocopia o sistema de grabación, sin la autorización expresa de los editores.

AEEPP
ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE EDITORIALES DE PUBLICACIONES PERIÓDICAS

Miembro de: FIPP
FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE LA PRENSA PERIÓDICA

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Adventan 1 mg/g crema, Adventan 1 mg/g pomada, Adventan 1 mg/g unguento, Adventan 1 mg/g emulsión cutánea, Adventan 1 mg/ml solución cutánea. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** 1 g de Adventan 1 mg/g crema, pomada, unguento ó emulsión, contiene: metilprednisolona aceponato: 1 mg (0,1%). 1 ml de solución contiene 1 mg (0,1%) de metilprednisolona aceponato. **Excipientes:** 1 g de Adventan 1 mg/g crema contiene butilhidroxitolueno (E-321) 0,06 mg, alcohol cetoestearílico 25 mg. Para consultar la lista completa de excipientes, ver "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA:** Crema (Crema blanca opaca); pomada (Pomada de blanca a amarillenta); unguento (Unguento translúcido blanquecino a ligeramente amarillento); emulsión cutánea (Emulsión de agua en aceite, emulsión blanca opaca); solución cutánea (líquido límpido transparente). **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** *Adventan crema, pomada, unguento, emulsión:* Eccema agudo exógeno de leve a moderado (dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de contacto irritativa, eccema numular, eccema dishidrótico, eccema vulgar) y eccema endógeno (dermatitis atópica, neurodermatitis), eccema seborreico con inflamación severa. *Adventan solución:* en adultos: afecciones inflamatorias y pruriginosas del cuero cabelludo, como eccema agudo exógeno (dermatitis de contacto alérgica e irritativa, eccema vulgar) eccema endógeno (dermatitis atópica, neurodermatitis), eccema seborréico. **Posología y forma de administración:** *Adventan crema, pomada, unguento, emulsión:* Adventan está disponible en varias formas galénicas. La forma entre crema, pomada o unguento que se debe utilizar en cada caso individual dependerá del estado de la piel y del tipo de lesión: Adventan crema en afecciones cutáneas exudativas, Adventan pomada cuando la piel esté seca (ni exude ni esté muy seca) y Adventan unguento en afecciones cutáneas muy secas; en general la pomada y el unguento se prefieren en lesiones gruesas y liquenificadas. Si durante el tratamiento con Adventan se produce una sequedad excesiva de la piel, dependiendo del tipo de piel afectada se recomienda el uso de un tratamiento coadyuvante neutro (emulsión de agua en aceite o pomada ó unguento con una sóla fase grasa) como emoliente. La formulación apropiada de Adventan en función de la condición de la piel se aplica en general una vez al día en capa fina en la zona afectada, frotando ligeramente. Uso cutáneo. La duración del tratamiento, como norma general, no debe exceder de dos semanas en adultos. En el eccema seborreico con inflamación severa, las zonas afectadasde la cara no deben ser tratadas durante más de una semana. Por principio, la duración del tratamiento en niños debe limitarse al mínimo. No está recomendado el uso de Adventan en niños menores de cuatro meses de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad. *Adventan solución:* adultos: Adventan Solución se aplica una vez al día en las zonas afectadas del cuero cabelludo. Uso exclusivo en el cuero cabelludo. Se debe aplicar en forma de gotas, mediante un suave masaje. La duración del tratamiento no debe exceder de cuatro semanas. Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad de Adventan solución en niños y adolescentes por debajo de 18 años de edad. No hay datos disponibles. **Contraindicaciones:** Adventan no debe emplearse en casos de hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes, presencia de procesos tuberculosos o sifilíticos, infecciones víricas (como herpes o varicela), rosácea, dermatitis perioral, úlceras, acné vulgar, enfermedades atróficas de la piel y reacciones vacunales cutáneas en el área a tratar. Niños menores de cuatro meses, debido a la falta de experiencia. Adventan no debe emplearse en los ojos ni en úlceras o heridas profundas abiertas. Para enfermedades cutáneas bacterianas o fúngicas, ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo". **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Los glucocorticoides se deben usar a la menor dosis posible, especialmente en niños, y sólo durante el tiempo estrictamente necesario para conseguir y mantener el efecto terapéutico deseado. En las enfermedades de la piel con infección bacteriana o fúngica, se requiere tratamiento adicional específico. El uso tópico de glucocorticoides puede potenciar las infecciones localizadas de la piel. La aplicación amplia de corticoides tópicos en áreas amplias del cuerpo o durante períodos de tiempo prolongados, en particular bajo oclusión, aumenta significativamente el riesgo de efectos colaterales. No obstante, no debe emplearse Adventan bajo oclusión. Como es conocido para los corticoides sistémicos, también puede desarrollarse glaucoma por el uso de corticoides locales (p. ej., tras una aplicación extensa o en grandes dosis durante un periodo prolongado, con la utilización de técnicas de vendaje oclusivo o tras aplicación en la piel que rodea los ojos). *Adventan crema, pomada, unguento, emulsión:* Es necesaria una cuidadosa valoración de la relación beneficio/riesgo en el caso de niños de entre cuatro meses y tres años. Al usar Adventan se debe tener cuidado para evitar el contacto con los ojos, heridas abiertas profundas y mucosas. Adventan no debe aplicarse en áreas extensas (más del 40% de la superficie corporal). No debe aplicarse en zonas intertriginosas. En tratamientos con Adventan en áreas extensas (40-60%) de la superficie de la piel, incluso bajo oclusión, no se ha observado ningún trastorno de la función de la corteza suprarrenal, ni en adultos ni en niños. Nótese que los pañales pueden ser oclusivos. Cuando se tratan zonas extensas de piel, especialmente durante el embarazo o la lactancia, la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible, ya que no se puede descartar totalmente su absorción ni un efecto sistémico. Como ocurre con todos los glucocorticoides, el uso no profesional del medicamento puede enmascarar la sintomatología clínica. *Adventan solución:* es inflamable, por lo que no debe aplicarse cerca de una llama abierta. No debe entrar en contacto con los ojos, heridas abiertas profundas o mucosas. Población pediátrica: No se dispone de datos clínicos sobre el uso de Adventan solución en menores de 18 años, por lo que no esta recomendado su uso. Advertencia sobre excipientes: *Adventan crema:* Este medicamento puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas porque contiene butilhidroxitolueno (E-321). Este medicamento puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto), porque contiene alcohol cetoestearílico. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Como consecuencia de la absorción, los tratamientos de áreas extensas de la piel o los de larga duración podrían dar lugar a interacciones similares a aquellas que se producen con el tratamiento sistémico. Hasta el momento no se conoce ninguna. **Embarazo y lactancia:** No existen datos suficientes sobre la utilización de metilprednisolona aceponato en embarazadas. Los estudios en animales, han mostrado efectos embriotóxicos o teratogénicos a dosis que exceden la dosis terapéutica. Basándose en estos hallazgos, antes de usar Adventan durante el embarazo y la lactancia, es necesaria una cuidadosa valoración de la relación beneficio/riesgo. En general, durante el primer trimestre del embarazo debe evitarse el uso de preparados tópicos que contengan corticoides. En concreto, durante el embarazo y la lactancia deben evitarse el tratamiento de zonas extensas, el uso prolongado, o los vendajes oclusivos (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Las mujeres en periodo de lactancia no deben tratarse las mamas con el preparado. Algunos estudios epidemiológicos sugieren que, posiblemente, podría existir un aumento del riesgo de hendiduras orales en recién nacidos de mujeres tratadas con glucocorticosteroides sistémicos durante el primer trimestre del embarazo. *Adventan crema, pomada, unguento, emulsión:* Si, después de una cuidadosa valoración de la relación beneficio/riesgo, está indicado el uso de Adventan durante el primer trimestre de embarazo, el medicamento no se debe aplicar en más del 20% de la superficie corporal. Las hendiduras orales son un defecto raro y, si los glucocorticosteroides sistémicos son teratogénicos, estos podrían explicar solo un incremento de uno o dos casos por cada 1.000 mujeres tratadas durante el embarazo. No existen datos suficientes sobre el uso de glucocorticosteroides tópicos en mujeres embarazadas, sin embargo, es de esperar un riesgo más bajo, debido a que la biodisponibilidad sistémica de los glucocorticosteroides que se aplican tópicamente es muy baja. *Adventan solución:* Lactancia: En ratas, metilprednisolona aceponato no mostró prácticamente ningún paso a neonatos a través de la leche, pero no se sabe si metilprednisolona aceponato se excreta en la leche humana, puesto que se ha comunicado la aparición en leche humana de corticoides administrados por vía sistémica. No se sabe si la aplicación tópica de Adventan solución daría lugar a absorción sistémica suficiente de metilprednisolona aceponato como para que aparecieran cantidades detectables en la leche humana. El tratamiento de áreas amplias, el uso prolongado o los vendajes oclusivos deben evitarse durante la lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de Adventan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **Reacciones adversas:** *Convención MedDRA sobre frecuencia:* Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100). *Adventan crema, pomada, unguento, emulsión:* Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Con poca frecuencia, pueden ocurrir exfoliación cutánea y eccema en el lugar de aplicación, bajo tratamiento con Adventan. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Bajo tratamiento con Adventan pueden ocurrir, con frecuencia, síntomas concomitantes locales tales como quemazón en el lugar de aplicación. Con poca frecuencia, en el lugar de aplicación, dolor, prurito, pústulas, vesículas y erosión. Reacciones de hipersensibilidad a los componentes del preparado. Cuando se aplican preparados de uso cutáneo que contienen corticoides, especialmente durante períodos de tiempo prolongados, pueden ocurrir las siguientes reacciones (aunque no se han observado hasta ahora en los ensayos clínicos de Adventan emulsión): síntomas locales como atrofia, sequedad y eritema en el lugar de aplicación, telangiectasia, foliculitis, estrías cutáneas o acné, efectos sistémicos del corticoide debido a su absorción, dermatitis alérgica de contacto a cualquiera de los componentes de la formulación, hipertricosis, dermatitis perioral y decoloración cutánea. Se utilizó el término MedDRA más apropiado para describir una cierta reacción y sus sinónimos y alteraciones relacionadas. *Adventan crema, pomada, unguento:* Durante la investigación clínica, ninguna de estas reacciones adversas se produjo durante tratamientos de hasta 12 semanas en adultos y durante hasta 4 semanas en niños. *Adventan solución:* En los estudios clínicos, los efectos adversos observados con más frecuencia incluyeron quemazón en el lugar de aplicación. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuentes: seborrea capitis, pérdida de pelo. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Poco frecuentes: en el lugar de aplicación prurito, dolor, foliculitis, calor, sequedad, irritación o eccema, todos ellos, Frecuentes: quemazón en el lugar de aplicación. Como con otros corticoides para aplicación tópica, pueden ocurrir además los siguientes efectos secundarios locales: atrofia cutánea, eritema en el lugar de aplicación, estrías cutáneas, infección dermatológica, hipertricosis, telangiectasia, dermatitis perioral, decoloración cutánea, acné o reacciones alérgicas cutáneas a cualquiera de los componentes de la formulación. Cuando se apliquen preparados tópicos con corticoides, pueden aparecer efectos sistémicos debidos a la absorción, como supresión reversible del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, con manifestaciones de síndrome de Cushing (obesidad en el tronco, cara redondeada, joroba, etc.), hiperglucemia y glucosuria, hipertensión, edema, hipertiroidismo, aumento del colesterol, de lipoproteínas de baja densidad y de triglicéridos. **Sobredosis:** Los resultados de los estudios de toxicidad aguda con metilprednisolona aceponato no indican que sea de esperar riesgo alguno de intoxicación aguda, tras la aplicación cutánea única de una sobredosis (aplicación en un área extensa, en circunstancias favorables para la absorción) o tras la ingestión inadvertida de la crema, la pomada, el unguento o la emulsión. *Adventan solución:* Tras la ingestión oral inadvertida de la solución, pueden esperarse efectos debidos al excipiente alcohol isopropílico. Estos efectos pueden manifestarse en forma de síntomas de depresión del SNC tras la ingesta de sólo unos pocos mililitros y como trastornos gastrointestinales. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** *Adventan crema:* Oleato de decilo, monoestearato de glicerol (40-50 %), alcohol cetoestearílico, grasa dura, Softisan 378, estearato de macrogol 2000, glicerol 85% (E-422), edetato de disodio, alcohol bencílico, butilhidroxitolueno (E-321), agua purificada. *Adventan pomada:* Cera blanca, parafina líquida, Dehymuls E, parafina sólida, agua purificada. *Adventan unguento:* parafina sólida; parafina líquida; cera microcristalina, aceite de ricino hidrogenado. *Adventan emulsión:* triglicéridos de cadena media, gliceroltrialcanoato (C_8 – C_{18}), macrogol-2-estearil éter, macrogol-21-estearil éter, alcohol bencílico, edetato de disodio, glicerol (85%) (E-422), agua purificada. Adventan solución: miristato de isopropilo, alcohol isopropílico. **Incompatibilidades:** no procede. **Periodo de validez:** 3 años. **Precauciones especiales de conservación:** *Adventan crema, pomada:* no conservar a temperatura superior a 25ºC. *Adventan unguento, emulsión, solución:* no conservar a temperatura superior a 30ºC. Naturaleza y contenido del envase: Adventan crema, pomada, unguento: Tubo de aluminio puro con revestimiento interno de resina epoxídica, revestimiento externo de poliéster y anillo de sellado de material termosellable compuesto de poliamida, con tapón a rosca. Envases con 30 y 60 g. *Adventan emulsión:* Tubo de aluminio laminado, lacado exteriormente, cubierta interior de polietileno y tapón blanco de rosca de polipropileno. Presentación: Tubos de 20, 50 y 100 g. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. *Adventan solución:* Envase multidosis (con tapón cuentagotas) de polietileno blanco. Envase con 20 y 50 ml. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. *Adventan solución:* Es inflamable, por lo que no debe aplicarse cerca de una llama abierta. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Intendis Derma, S.L.; Avda. Baix Llobregat, 3 – 5, 08970 Sant Joan Despí (Barcelona) - España. **REPRESENTANTE LOCAL:** Bayer Hispania, S.L., Avda. Baix Llobregat, 3 - 5, 08970 Sant Joan Despí (Barcelona) – España. **Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. PRESENTACIONES Y PRECIOS:** *Adventan crema y pomada,* 30 g PVPIVA 5,74 €, 60 g PVPIVA 10,44 €. *Adventan unguento,* 30 g PVPIVA 5,74 €, 60 g PVPIVA 11,72 €. *Adventan emulsión,* 50 g PVPIVA 11,44 €, *Adventan solución,* 50 ml PVPIVA 11,44 €. **FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO:** *Adventan crema, pomada, unguento, emulsión:* Julio/2009. *Adventan solución:* Diciembre/2010. P**ara mayor información, consulte las fichas técnicas completas.**

Bibliografía: 1.- Luger, T. , Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, no. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03789.x **2.**- Mensing H, Lorenz B. Experience with methylprednisolone aceponate (MPA) in patients suffering from acute and chronic eczema - results of a large observational study. Z Hautkrankh 1998;73: 281-285. **3.**- Tauber U. Pharmacokinetics and bioactivation of MPA. JEADV. 1994;3(Suppl.1):S23-S31. **4.**- Woodford R, Haigh JM, Barry B.W. Possible Dosage Regimens for Topical Steroids, Assessed by Vasoconstrictor Assays Using Multiple. Applications. Dermatologica, 1983, 166: 136-140.

Monografías de Dermatología

volumen 25 - nº 1 - enero-febrero 2012

DIRECTOR
F. M. Camacho Martínez (Sevilla)

DIRECTORES ADJUNTOS
J. C. Moreno Giménez (Córdoba)
L. Requena Caballero (Madrid)

SUBDIRECTORES
A. Kaminsky (Argentina)
J. M.ª Mascaró Ballester (Barcelona)

COMITÉ EDITORIAL

Consejo Asesor: **M. Aizpun** (Logroño). **V. Alegre** (Valencia). **A. Alomar Muntañola** (Barcelona). **M. Allevato** (Argentina). **R. Arenas** (México). **L. Azulay** (Brasil). **R. Ballona** (Perú). **E. Baselga** (Barcelona). **I. Bielsa** (Barcelona). **R. Bosch García** (Málaga). **R. Botella** (Valencia). **F. Bravo** (Perú). **J. Bravo Piris** (Salamanca). **C. Brufau** (Murcia). **A. Buendía** (Granada). **H. Cabo** (Argentina). **H. N. Cabrera** (Argentina). **H. Cáceres** (Perú). **J. Calap Calatayud** (Cádiz). **A. Camps Fresneda** (Barcelona). **F. Carapeto Márquez de Prado** (Zaragoza). **J. G. Chalela** (Colombia). **J. L. Cisneros** (Barcelona) **L. Conde-Salazar Gómez** (Madrid). **J. Conejo-Mir** (Sevilla). **A. Cordero Jr.** (Argentina). **V. Crespo** (Málaga). **J. de la Cuadra Oyanguren** (Valencia). **E. Daudén** (Madrid). **V. Delgado Florencio** (Granada). **J. Escudero Ordóñez** (Sevilla). **A. España** (Pamplona) **M. T. Estrach Pañella** (Barcelona). **R. Falabella** (Colombia). **I. Febrer** (Valencia). **P. Fernández-Peñas** (Madrid). **V. Fernández Redondo** (Santiago de Compostela). **C. Ferrándiz Foraster** (Barcelona). **L. Ferrándiz Pulido** (Sevilla). **J. Ferrando Barberá** (Barcelona). **E. Fonseca Capdevila** (La Coruña). **R. L. Galimberti** (Argentina). **B. García Bravo** (Sevilla). **A. García Díez** (Madrid). **M.ª J. García Hernández** (Sevilla). **V. García Mellado** (Granada). **R. García Montelongo** (Sta. Cruz de Tenerife). **V. García Patos** (Barcelona). **C. F. Gatti** (Argentina). **A. Giménez Arnau** (Barcelona). **F. González Otero** (Venezeula). **P. Grasa Jordán** (Zaragoza). **F. Grimalt Sancho** (Barcelona). **R. Grimalt Santacana** (Barcelona). **A. Guerra Tapia** (Madrid). **C. Guillén** (Valencia). **M. T. Gutiérrez Salmerón** (Granada). **M. I. Herane** (Chile). **E. Hernández Pérez** (El Salvador). **E. Herrera Ceballos** (Málaga). **C. Herrero Mateu** (Barcelona). **T. Hojyo Tomoko** (México). **J. F. Honeyman** (Chile). **R. Isa Isa** (República Dominicana). **P. Jaén** (Madrid). **L. Jaimovich** (Argentina). **M. Larralde** (Argentina). **P. Lázaro Ochaita** (Madrid). **M. Lecha Carralero** (Barcelona). **A. Ledo Pozueta** (Madrid). **J. Malvehy** (Barcelona). **R. Martí Laborda** (Lérida). **J. M. Mascaró Galy** (Barcelona). **J. Mazuecos** (Sevilla). **A. Miranda** (Valladolid). **M. Moragón** (Alicante). **D. Moreno Ramírez** (Sevilla). **M. A. Muñoz Pérez** (Sevilla). **R. Naranjo Sintes** (Granada). **J. Ocampo** (México). **L. Olmos Acebes** (Madrid). **W. Ollague Loaiza** (Ecuador). **R. Ortega del Olmo** (Granada). **Y. Ortiz** (México). **N. Pérez Oliva** (Oviedo). **C. Peteiro** (Santiago de Compostela). **A. M. Pierini** (Argentina). **J. Peyrí Rey** (Barcelona). **J. Piquero Martín** (Venezuela). **L. Puig Sanz** (Barcelona). **S. Puig Sardá** (Barcelona). **R. Pujol** (Barcelona). **M. Ramos-e Silva** (Brasil). **I. Querol** (Zaragoza). **P. Redondo** (Pamplona). **M. Ribera Pibernat** (Barcelona). **A. Rodríguez Pichardo** (Sevilla). **M. A. Rodríguez-Prieto** (León). **C. Romaguera Sagrera** (Barcelona). **M. A. Romero** (Cádiz). **A. Rondón Lugo** (Venezuela). **R. Ruiz Maldonado** (México). **O. Sanmartín** (Valencia). **J. L. Sánchez Lozano** (Madrid). **P. Sánchez Pedreño** (Murcia). **F. Sánchez de Paz** (Madrid). **E. Sánchez-Yus** (Madrid). **M. Sangueza** (Bolivia). **M. Sangueza** (USA). **S. Serrano Ortega** (Granada). **J. Soto Melo** (Madrid). **J. Soto de Delas** (San Sebastián). **F. Stengel** (Argentina). **J. Terencio de las Aguas** (Alicante). **J. Toribio Pérez** (Santiago de Compostela). **A. Torrelo** (Madrid). **V. Torres Lozada** (México). **P. Umbert Millet** (Barcelona). **P. de Unamuno Pérez** (Salamanca). **F. Vanaclocha** (Madrid). **H. Vázquez Veiga** (Santiago de Compostela). **A. Vilalta** (Barcelona). **J. Vilaplana** (Barcelona). **O. Welsh** (México). **J. J. Vilata** (Valencia). **M.ª L. Wilhelmi de Cal** (Granada). **A. Woscoff** (Argentina). **A. Zambrano Zambrano** (Madrid).

comité científico

Monografías de
Dermatología

volumen 25 - nº 1 - enero-febrero 2012

Cosmecéuticos 2011

Coordinador: Aurora Guerra Tapia

EDITORIAL
F. M. Camacho 1

PRÓLOGO
Aurora Guerra Tapia 3

COSMÉTICOS Y COSMECÉUTICOS: DEFINICIÓN, FORMULACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD
Aurora Guerra Tapia, Consuelo García del Cañizo, Elena González-Guerra
I. Cosméticos y cosmecéuticos. II. Formulación. III. Evaluación de la eficacia. IV. Evaluación instrumental. IV.1. Medida de la hidratación. IV.2. Medida de la firmeza y elasticidad. IV.3. Medida de la función barrera. IV.4. Medida del efecto seborregulador. IV.5. Medida del efecto exfoliante (peeling). IV.6. Medida del color de la piel. IV.7. Medida del efecto anticelulítico. IV.8. Medida del espesor. IV.9. Medida del relieve cutáneo. IV.10. Medida del flujo sanguíneo. IV.11. Otras medidas. **V. Evaluación de la seguridad. VI. Evaluación de los ingredientes. VII. Evaluación de los productos terminados. VIII. Aceptabilidad del producto** 5

INNOVACIONES EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERPIGMENTACIÓN
Zoe Diana Draelos
I. Introducción. II. Compuestos tópicos para tratar la hiperpigmentación que necesitan prescripción médica. II.1. Hidroquinona. II.2. Mequinol. II.3. Tretinoína. II.4. Ácido azelaico. II.5. Otros productos blanqueantes de la piel. **III. Compuestos tópicos para tratar la hiperpigmentación que se venden sin receta médica.** IV.1. Ácido ascórbico. IV.2. Extractos de regaliz. IV.3. Ácido alfa-lipoico. IV.4. Ácido cógico. IV.5. Aloesina. IV.6. Arbutina 11

RETINOIDES
E. Casas de la Asunción, J. C. Moreno Giménez
I. Antecedentes históricos. II. Clasificación de los retinoides. III. Mecanismo de acción. III.1. Acciones genómicas de los retinoides. III.2. Accione no genómicas de los retinoides. **IV. Retinoides tópicos y fotoenvejecimiento: evidencia científica.** IV.1. Tretinoína. IV.2. Isotretinoína. IV.3. Tazaroteno. IV.4. Adapaleno. IV.5. Retinaldehído. IV.6. Retinol. IV.7. Retinil-ésteres. **IV. Efectos adversos de los retinoides tópicos** 14

ANTIOXIDANTES
M. Gómez Flores, J. Garza Gómez, M. Herz Ruelas
I. Introducción. II. Vitamina E. III. Vitamina C. IV. Vitamina B3. V. Vitamina D. VI. Vitamina K. VII. Los polifenoles, una alternativa para revertir el envejecimiento. VIII. Suplemento oral de antioxidantes. IX. Conclusiones 20

COMPUESTOS EXFOLIANTES
G. Fabbrocini, S. Cacciapuoti, C. Marasca
I. Introducción. II. Ácido glicólico (AGL). III. Ácido salicílico (AS). IV. Ácido tricloroacético (ATC). V. Resorcinol (RS). VI. Ácido pirúvico (AP). VII. Conclusions 27

VITAMINA C
Virginia Sanz-Motilva, Antonio Martorell-Calatayud
I. Definición. II. Aspectos históricos. III. Metabolismo. IV. Funciones. V. Déficit. VI. Usos generales terapéuticos y profilácticos. VI.1. Uso como cosmecéutico. VI.2. Síntesis de colágeno y elastina. VI.3. Actividad fotoprotectora. VI.4. Actividad antiinflamatoria. **VII. Conclusiones** 35

COSMECÉUTICOS: PLANTAS Y METALES
Juan Honeyman, Emilia Zegpi
I. Cosmecéuticos derivados de plantas. II. Plantas con propiedades: antiinflamatorias y antioxidantes. II.1. Aloe vera. II.2. Té verde. II.3. Avena coloidal. II.4. Silimarina. II.5. Pycnogenol. II.6. Equinácea. II.7. Cereza del café arábica. II.8. Berries. II.9. Manzanilla o camomilla alemana. II.10. Ginkgo biloba. II.11. Semilla de la uva o vitis vinífera. II.12. Soya. **III. Cosméticos que benefician al cabello. IV. Agentes blanqueadores o despigmentantes.** IV.1. Arbutin. IV.2. Ácido kójico. IV.3. Ácido azelaico. IV.4. Extracto de licorice. IV.5. Soya. **V. Plantas usadas en acné y seborrea.** V.1. Aceite del árbol australiano del té. V.2. Aceite de jojoba (simmondsia chinensis). V.3. Aceite de borraja. V.4. Ácidos frutales. **VI. Metales en cosmecéutica.** VI.1. Zinc. VI.2. Selenio. VI.3. Azufre. VI.4. Cobre. VI.5. Aluminio. VI.6. Bismuto. VI.7. Fierro. VI.8. Plata. VI.9. Titanio. **VII. Efectos adversos de los cosmecéuticos de origen vegetal y mineral** 39

PÉPTIDOS, PROTEÍNAS Y FACTORES DE CRECIMIENTO
R. Ortega del Olmo, H. Husein El Ahmed
I. Introducción. II. Péptidos de señal. III. Péptidos transportadores. IV. Péptidos inhibidores de neurotransmisores. V. Proteínas. VI. Factores de crecimiento 50

PROTECTORES SOLARES
M. García Bustinduy, M. Rodríguez Martín, N. P. Merino de Paz
I. Introducción. II. Radiación solar. III. Fototipos cutáneos. IV. Protección solar. V. Medida del factor de protección 55

APLICACIÓN DE LOS COSMECÉUTICOS A LA PRÁCTICA DERMATOLÓGICA
Elena González Guerra, Aurora Guerra Tapia
I. Introducción. II. Retraso del envejecimiento. III. Piel sensible. IV. Piel hiperpigmentada. V. Tipos de piel sana. V.1. Piel grasa. V.2. Piel seca 62

EFECTOS ADVERSOS DE LOS COSMECÉUTICOS
Esther Serra Baldrich
I. Introducción. II. Vehículos. III. Efectos adversos de los cosmecéuticos. II.1. Alfa hidroxiácidos. III.2. Minoxidil. III.3. Hidroquinona. III.4. Retinoides. III.5. Vitamina B3. III.6. Vitamina C. III.7. Vitamina E. III.8. Péptidos. III.9. Pantenol o provitamina B5. III.10. Aminas azucaradas. III.11. Ceramidas. III.12. Idebenona (hidroxidecil ubiquinona). III.13. Plantas 68

ÍNDICE DE MATERIAS 73

índice

Llevar bañador en público me parecía imposible.

Momentos que ahora puedo disfrutar.

Para las personas que viven con psoriasis, sus retos son aquellos que para otros son algo cotidiano, como el simple hecho de llevar bañador en público.

La imagen y lo que piensan los demás acerca de su aspecto les genera ansiedad y falta de autoestima afectando negativamente a su calidad de vida.[1,2]

En la actualidad la psoriasis no tiene cura. LEO Pharma aporta soluciones al paciente con medicamentos que permiten el control diario de la psoriasis y les ayuda a superar las situaciones más allá de la afectación física.[1,2,3,4]

Facilitamos que las personas que viven con psoriasis tengan más seguridad en sí mismas. **Vamos más allá.**

Financiado por S.N.S.
APORTACIÓN REDUCIDA

1. Finzi A, Colombo D, Caputo A et al. Psychological distress and coping strategies in patients with psoriasis: the PSYCAHE Study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21:1161-1169. **2.** Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P et al. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. Arch Dermatol 2010; 146:891-895. **3.** Schneider et al. Determinants of social anxiety and social avoidance in psoriasis outpatients: Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2011. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04307. **4.** Richards HL, Fortune DG, Griffiths CEM. Adherence to treatment in patients with psoriasis.J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20:370-379.

Ayudando a las *personas* que viven con psoriasis

Ficha técnica disponible en páginas VII y VIII

Enero 2012 LEO® LEO Marca registrada de LEO Pharmaceutical Products utilizada bajo licencia por Laboratorios LEO Pharma S.A. Barcelona. LEO®. Todas las marcas registradas de LEO mencionadas pertenecen al grupo LEO.

Monografías de
Dermatología

volumen 25 - nº 1 - enero-febrero 2012

INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN Y ENVÍO DE ORIGINALES DE "MONOGRAFÍAS DE DERMATOLOGÍA" (QUINQUENIO 2012-2017)

1. Los trabajos deberán ser remitidos por correo electrónico a quien se los solicitó, que será el coordinador de la monografía. El coordinador remitirá al Director de "Monografías de Dermatología" (Prof.Camacho) o directamente a la Editorial (Sr.Coello) una copia en CD o *pen-drive* para que las fotografías no pierdan calidad. Si es posible se remitirán dos copias, una al Director y otra a la Editorial.
2. Los artículos de las Monografías, al estar dirigidos al *dermatólogo en formación,* serán expuestos de forma clara y atractiva; es decir, deberán llevar cuadros y tablas, resúmenes didácticos y fotos demostrativas.
3. Los trabajos deben estar escritos en WORD a 1,5 espacios con unos 30 renglones por página. Preferentemente en Arial si bien puede usarse otro tipo que, si es preciso, será modificado por la Editorial. El idioma utilizado será el español aunque los autores podrán escribir los trabajos en otro idioma responsabilizándose el coordinador de su correcta traducción.
4. En la primera página de cada trabajo deben constar en el siguiente orden: título del mismo, nombre completo y apellidos del autor(es). Las referencias de cargo(s) y Centro(s) de trabajo figurarán al pie de esta misma página.
5. A esta primera página le seguirá otra con **resumen** y **palabras claves**, así como **abstract** y **key words**. Se recomienda un resumen de unos 25 renglones, y 3-4 palabras claves.
6. La extensión global de la monografía será de 120 páginas en formato DIN A4, divididos en siete u ocho artículos, no debiendo sobrepasar cada uno de ellos los 16 DIN A4.
7. Cada artículo de la monografía deberá ir acompañado de los *esquemas, cuadros sinópticos o tablas, dibujos y fotografías digitalizadas en color,* que se requieran, de calidad óptima para su reproducción, con un máximo de diez, ordenados como *"figuras" y "tablas".* Deberán ser numeradas correlativamente, las tablas en cifras romanas y las figuras en arábigas, haciéndose referencia de ellas en el texto. Los títulos de las tablas encabezarán las mismas, y los "pies" o leyendas de cada figura serán mecanografiados en hoja aparte, siguiendo el orden de numeración correspondiente.
8. Las abreviaturas serán utilizadas al mínimo, debiendo ser definidas en el momento de su primera utilización. Si son más de cinco se deberá confeccionar un cuadro con la clave de abreviaturas.
9. El Director de Monografías de Dermatología, Prof. Camacho, propondrá los coordinadores de los números monográficos y les invitará a participar. El coordinador o los coordinadores del número invitarán a cuantos colaboradores deseen y se responsabilizarán de que se cumplan las normas indicadas. Deberán mandar al Director el número monográfico completo.
10. El/los *coordinador/es de la monografía* deberá/n realizar una *introducción* a la misma de una extensión de dos DIN A4 aproximadamente e independiente de la Editorial escrita por el Director de Monografías. La introducción no es obligatoria, especialmente si el volumen alcanza la máxima extensión indicada en el punto 6 ó si comporta 8 ó más trabajos.
11. Las *referencias bibliográficas* deben ser incluidas numéricamente en el texto por orden de citación, figurando al final del trabajo de forma completa en hoja aparte y según las normas internacionales de acuerdo al sistema Vancouver: apellido e inicial del nombre (cuando sean más de seis figurará después del sexto "et al"*, título completo del artículo en la lengua original, nombre abreviado de la revista, año de publicación (;), volumen (:) y primera y última páginas, separadas por un guión y citando sólo la página de numeración diferente (p.e. 193-5; 123-30; 193-201). De no haber sido incluida como cita en el texto, se aconseja otra pequeña lista de *bibliografía general* relacionada con el tema y de fácil acceso para el lector.

    Aunque cuando haya más de seis autores, en las referencias figure "et al", en el artículo, como es en español, se indicará "y cols.", a no ser que sólo sean dos autores en cuyo caso deben citarse los dos.
12. Los trabajos no deben haber sido publicados anteriormente. Todos los trabajos aceptados quedarán como propiedad permanente de Grupo AULA MEDICA, no pudiendo ser reimpresos sin permiso de los editores.
13. Aunque cada artículo ha de pretender ser una actualización o revisión del tema, los autores podrán aportar su experiencia propia. En este caso, habrá que incluir declaración de conflicto de intereses.
14. No se aceptarán trabajos que incumplan estas normas.
15. La Dirección y Subdirecciones, así como la Secretaría de redacción, podrán proponer las modificaciones que estimen oportunas.
16. Para llevar a cabo números extraordinarios habrá que contar con la aprobación de la Dirección de Monografías.

Para más detalles, enviar la correspondencia al Sr. Coello:

coello@grupoaulamedica.com

Envío de manuscritos:

C/Paseo del Pintor Rosales, 26

28008 Madrid

aulamédica
formación en salud

C/ Paseo del Pintor Rosales, 26
28008 Madrid
Teléfono: 913 576 609
coello@grupoaulamedica.com

Daivobet® Gel

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Daivobet 50 microgramos/0,5 mg/g gel. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Un gramo de gel contiene 50 microgramos de calcipotriol (como monohidrato) y 0,5 mg de betametasona (como dipropionato). Excipiente: 160 microgramos de butilhidroxitolueno/g de gel. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección Lista de excipientes. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento tópico de la psoriasis del cuero cabelludo en adultos. Tratamiento tópico de la psoriasis vulgaris en placas de leve a moderada en otras zonas del cuerpo distintas al cuero cabelludo en adultos. **Posología y forma de administración**: Posología: Daivobet gel debe aplicarse sobre las áreas afectadas una vez al día. El periodo de tratamiento recomendado es de 4 semanas para zonas del cuero cabelludo y de 8 semanas para otras zonas distintas al cuero cabelludo. Si es necesario continuar o reiniciar el tratamiento después de este periodo, el tratamiento debe continuar tras evaluación médica y bajo supervisión médica periódica. Cuando se emplean medicamentos que contienen calcipotriol, la dosis máxima diaria no debe exceder los 15 g. El área de superficie corporal tratada con medicamentos que contienen calcipotriol no debe ser superior a un 30 % (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). *Si se emplea en el cuero cabelludo*: pueden tratarse con Daivobet gel todas las áreas del cuero cabelludo afectadas. Normalmente, una cantidad comprendida entre 1 g y 4 g al día es suficiente para el tratamiento del cuero cabelludo (4 g equivalen a una cucharilla de té). Poblaciones especiales: *Insuficiencia renal y hepática:* No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Daivobet gel en pacientes con insuficiencia renal grave o trastornos hepáticos graves. Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Daivobet gel en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles. Forma de administración: El frasco debe agitarse antes de usar y Daivobet gel debe aplicarse en el área afectada. Daivobet gel no debe aplicarse directamente en la cara o los ojos. Las manos deben lavarse después de usar. Con el fin de conseguir un efecto óptimo, no se recomienda ducharse o bañarse, o lavarse el pelo en caso de aplicación en el cuero cabelludo, inmediatamente después de la aplicación de Daivobet gel. Daivobet gel debe permanecer en la piel durante la noche o durante el día. **Contraindicaciones**: Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes. Daivobet gel está contraindicado en psoriasis eritrodérmica, exfoliativa y pustular. Debido al contenido en calcipotriol, Daivobet gel está contraindicado en pacientes con alteraciones conocidas del metabolismo del calcio. Debido al contenido en corticosteroide, Daivobet gel está contraindicado en las siguientes situaciones: lesiones víricas de la piel (por ejemplo herpes o varicela), infecciones bacterianas o fúngicas de la piel, infecciones parasitarias, manifestaciones cutáneas relacionadas con tuberculosis o sífilis, dermatitis perioral, piel atrófica, estrías atróficas, fragilidad de las venas de la piel, ictiosis, acné vulgaris, acné rosácea, rosácea, úlceras, heridas, prurito genital y perianal. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Efectos sobre el sistema endocrino: Dado que Daivobet gel contiene un esteroide potente del grupo III, debe evitarse el tratamiento concomitante con otros esteroides. Las reacciones adversas debidas al tratamiento sistémico con corticosteroides, tales como la supresión corticosuprarrenal o el efecto sobre el control metabólico de la diabetes mellitus, pueden producirse también durante el tratamiento con corticosteroides por vía tópica, debido a su absorción sistémica. Debe evitarse la aplicación bajo vendaje oclusivo puesto que esto incrementa la absorción sistémica de los corticosteroides. Debe evitarse la aplicación en zonas extensas de piel dañada, en membranas mucosas o en pliegues cutáneos puesto que esto incrementa la absorción sistémica de los corticosteroides (ver sección Reacciones adversas).En un estudio llevado a cabo en pacientes con psoriasis extensa en el cuero cabelludo y en el cuerpo, en el que se emplearon dosis altas de Daivobet gel (aplicación en el cuero cabelludo) y dosis altas de Daivobet pomada (aplicación en el cuerpo), 5 de 32 pacientes mostraron un descenso en el límite de la normalidad de la respuesta del cortisol al estímulo con hormona adrenocorticotropa (ACTH) después de 4 semanas de tratamiento. Efectos sobre el metabolismo del calcio: Debido al contenido en calcipotriol, puede producirse hipercalcemia si se excede la dosis máxima diaria (15 g). Sin embargo, los niveles séricos de calcio se normalizan rápidamente cuando se interrumpe el tratamiento. El riesgo de hipercalcemia es mínimo cuando se siguen las recomendaciones referentes a calcipotriol. Debe evitarse el tratamiento de más del 30 % de la superficie corporal (ver Posología y Forma de Administración). Reacciones adversas locales: La piel de la cara y de los genitales es muy sensible a los corticosteroides. El medicamento no debe emplearse en estas áreas. Se observaron reacciones adversas locales poco frecuentes (tales como irritación ocular o irritación de la piel de la cara) cuando el medicamento se administró de forma accidental en la cara o en los ojos o en las conjuntivas (ver Reacciones adversas). Debe instruirse al paciente para un correcto uso del medicamento con el fin de evitar la aplicación y contacto accidental con la cara, boca y ojos. Deben lavarse las manos después de cada aplicación con el fin de evitar el contacto accidental con estas áreas. Infecciones concomitantes de la piel: Cuando las lesiones se infectan secundariamente, éstas deben tratarse con antimicrobianos. Sin embargo, si la infección empeorase, el tratamiento con corticosteroides debe interrumpirse. Interrupción del tratamiento: Cuando se trata la psoriasis con corticosteroides tópicos, puede existir riesgo de producirse una psoriasis pustular generalizada o efectos rebote cuando se interrumpe el tratamiento. Por tanto, debe continuar la supervisión médica durante el periodo post-tratamiento. Empleo a largo plazo: Con el empleo a largo plazo existe un mayor riesgo de reacciones adversas corticosteroideas locales y sistémicas. El tratamiento debe interrumpirse en caso de reacciones adversas relacionadas con el empleo a largo plazo del corticosteroide (ver Reacciones adversas). Situaciones no evaluadas: No hay experiencia con el empleo de Daivobet gel en psoriasis guttata. Tratamiento concomitante y exposición UV: Daivobet pomada para lesiones de psoriasis en el cuerpo se ha empleado en combinación con Daivobet gel para lesiones de psoriasis en el cuero cabelludo, pero no existe experiencia de la combinación de Daivobet con otros productos antipsoriásicos tópicos en la misma zona de tratamiento, otros medicamentos antipsoriásicos administrados sistémicamente o con fototerapia. Durante el tratamiento con Daivobet gel se recomienda que los médicos aconsejen a los pacientes que limiten o eviten la exposición excesiva a la luz natural o artificial. Únicamente debe emplearse calcipotriol tópico con radiación UV si el médico y el paciente consideran que los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales. Reacciones adversas a excipientes: Daivobet gel puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas porque contiene butilhidroxitolueno (E321). **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se han realizado estudios de interacciones. **Fertilidad, embarazo y lactancia:** Embarazo: No existen datos suficientes sobre la utilización de Daivobet gel en mujeres embarazadas. Los estudios con glucocorticoides en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, aunque varios estudios epidemiológicos no han revelado anomalías congénitas entre los recién nacidos de madres tratadas con corticosteroides durante el embarazo. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Por tanto, durante el embarazo, únicamente debe emplearse Daivobet gel cuando el beneficio potencial justifique los posibles riesgos potenciales. Lactancia: Betametasona se excreta en leche materna pero el riesgo de un efecto adverso en el lactante parece improbable con dosis terapéuticas. No existen datos sobre la excreción de calcipotriol en leche materna. Se debe tener precaución al prescribir Daivobet gel a mujeres en periodo de lactancia. Debe instruirse a la paciente para que no se aplique Daivobet en los pechos durante el periodo de lactancia. Fertilidad: Los estudios realizados en ratas con dosis orales de calcipotriol o betametasona dipropionato no han mostrado alteraciones en la fertilidad de los machos y las hembras. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de Daivobet gel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula. **Reacciones adversas:** Hasta la fecha, el programa de ensayos clínicos llevados a cabo con Daivobet gel ha incluido a más de 4.700 pacientes, de los cuales más de 2.100 fueron tratados con Daivobet gel. Aproximadamente el 8 % de los pacientes tratados con Daivobet gel experimentaron reacciones adversas no graves. Estas reacciones son habitualmente leves y abarcan principalmente diversas reacciones en piel, siendo el prurito la más frecuente. En base a los resultados de los ensayos clínicos y el empleo post-comercialización se enumeran a continuación las reacciones adversas para Daivobet gel. Las reacciones adversas se enumeran según la Clasificación de Órganos y Sistemas de MedDRA, enumerándose las reacciones adversas individuales empezando por las más frecuentemente notificadas. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad. Se ha empleado la terminología siguiente con el fin de clasificar las frecuencias de las reacciones adversas: Muy frecuentes ≥ 1/10, Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10, Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100, Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000, Muy raras < 1/10.000, Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Trastornos oculares: Poco frecuentes: Irritación ocular. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: Prurito. Poco frecuentes: Exacerbación de la psoriasis, sensación de quemazón de la piel, irritación o dolor de la piel, foliculitis, dermatitis, eritema, acné, sequedad cutánea, erupción cutánea (rash), erupción pustulosa. Las reacciones adversas siguientes se consideran relacionadas con los grupos farmacológicos de calcipotriol y betametasona, respectivamente: Calcipotriol: Las reacciones adversas incluyen reacciones en el lugar de aplicación, prurito, irritación cutánea, sensación de quemazón y picor, sequedad cutánea, eritema, rash, dermatitis, eczema, empeoramiento de la psoriasis, reacciones de fotosensibilidad e hipersensibilidad incluyendo casos muy raros de angioedema y de edema facial. En muy raras ocasiones pueden aparecer efectos sistémicos tras el uso tópico causando hipercalcemia o hipercalciuria (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Betametasona (como dipropionato): Pueden producirse reacciones locales tras administración tópica, especialmente durante tratamientos prolongados, incluyendo atrofia cutánea, telangiectasia, estrías, foliculitis, hipertricosis, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, despigmentación y coloide miliar. Cuando se trata la psoriasis, puede existir riesgo de psoriasis pustular generalizada. Las reacciones sistémicas debidas a la administración tópica de corticosteroides son raras en adultos, sin embargo pueden ser graves. Puede producirse supresión corticosuprarrenal, cataratas, infecciones, efecto sobre el control metabólico de la diabetes mellitus e incremento de la presión intraocular, especialmente tras un tratamiento a largo plazo. Las reacciones sistémicas se producen con mayor frecuencia cuando se aplica bajo oclusión (plástico, pliegues cutáneos), cuando se aplica en zonas extensas y durante tratamientos a largo plazo (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Sobredosis:** El empleo de dosis superiores a la recomendada puede ocasionar una elevación del calcio sérico, el cual se normaliza rápidamente al interrumpir el tratamiento. El empleo prolongado y excesivo de corticosteroides tópicos puede suprimir las funciones corticosuprarrenales dando lugar a insuficiencia suprarrenal secundaria, que habitualmente es reversible. En tales casos, está indicado el tratamiento sintomático. En caso de toxicidad crónica, el tratamiento con corticosteroides debe interrumpirse gradualmente. Se ha notificado que, debido a un mal uso, un paciente con psoriasis eritrodérmica extensa tratado con 240 g de Daivobet pomada a la semana (correspondiente a una dosis diaria de aproximadamente 34 g) durante 5 meses (dosis máxima diaria recomendada de 15 g), desarrolló un Síndrome de Cushing y psoriasis pustular tras la interrupción brusca del tratamiento. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Parafina líquida, polioxipropilén 15 estearil éter, aceite de ricino hidrogenado, butilhidroxitolueno (E321), todo-rac-α-tocoferol. **Incompatibilidades:** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S). Industriparken 55. DK-2750 Ballerup. Dinamarca. PRESENTACIÓN y PVP IVA: Frasco de 60 g: 59,51 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por S.N.S. con aportación reducida. Consulte Ficha Técnica completa antes de prescribir. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Abril 2011.

Ayudando a las *personas* que viven con psoriasis

LEO

Xamiol®

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Xamiol 50 microgramos/0,5 mg/g gel. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Un gramo de gel contiene 50 microgramos de calcipotriol (como monohidrato) y 0,5 mg de betametasona (como dipropionato). Excipiente: 160 microgramos de butilhidroxitolueno/g de gel. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección Lista de excipientes. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento tópico de la psoriasis del cuero cabelludo en adultos. **Posología y forma de administración:** Posología: Xamiol debe aplicarse sobre las áreas afectadas una vez al día. El periodo de tratamiento recomendado es de 4 semanas para zonas del cuero cabelludo y de 8 semanas para otras zonas distintas al cuero cabelludo. Si es necesario continuar o reiniciar el tratamiento después de este periodo, el tratamiento debe continuar tras evaluación médica y bajo supervisión médica periódica. Cuando se emplean medicamentos que contienen calcipotriol, la dosis máxima diaria no debe exceder los 15 g. El área de superficie corporal tratada con medicamentos que contienen calcipotriol no debe ser superior a un 30 % (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Pueden tratarse con Xamiol todas las áreas del cuero cabelludo afectadas. Normalmente, una cantidad comprendida entre 1 g y 4 g al día es suficiente para el tratamiento del cuero cabelludo (4 g equivalen a una cucharilla de té). Poblaciones especiales: *Insuficiencia renal y hepática:* No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Xamiol gel en pacientes con insuficiencia renal grave o trastornos hepáticos graves. Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xamiol gel en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles. Forma de administración: El frasco debe agitarse antes de usar y Xamiol gel debe aplicarse en el área afectada. Xamiol gel no debe aplicarse directamente en la cara o los ojos. Las manos deben lavarse después de usar. Con el fin de conseguir un efecto óptimo, no se recomienda lavarse el pelo inmediatamente después de la aplicación de Xamiol gel. Xamiol gel debe permanecer en el cuero cabelludo durante la noche o durante el día. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes. Xamiol gel está contraindicado en psoriasis eritrodérmica, exfoliativa y pustular. Debido al contenido en calcipotriol, Xamiol gel está contraindicado en pacientes con alteraciones conocidas del metabolismo del calcio. Debido al contenido en corticosteroide, Xamiol gel está contraindicado en las siguientes situaciones: lesiones víricas de la piel (por ejemplo herpes o varicela), infecciones bacterianas o fúngicas de la piel, infecciones parasitarias, manifestaciones cutáneas relacionadas con tuberculosis o sífilis, dermatitis perioral, piel atrófica, estrías atróficas, fragilidad de las venas de la piel, ictiosis, acné vulgaris, acné rosácea, rosácea, úlceras, heridas, prurito genital y perianal. **Advertencias y precauciones especiales de empleo**: Efectos sobre el sistema endocrino: Dado que Xamiol gel contiene un esteroide potente del grupo III, debe evitarse el tratamiento concomitante con otros esteroides en el cuero cabelludo. Las reacciones adversas debidas al tratamiento sistémico con corticosteroides, tales como la supresión corticosuprarrenal o el efecto sobre el control metabólico de la diabetes mellitus, pueden producirse también durante el tratamiento con corticosteroides por vía tópica, debido a su absorción sistémica. Debe evitarse la aplicación bajo vendaje oclusivo puesto que esto incrementa la absorción sistémica de los corticosteroides. Debe evitarse la aplicación en zonas extensas de piel dañada, en membranas mucosas o en pliegues cutáneos puesto que esto incrementa la absorción sistémica de los corticosteroides (ver sección Reacciones adversas). En un estudio llevado a cabo en pacientes con psoriasis extensa en el cuero cabelludo y en el cuerpo, en el que se emplearon dosis altas de Xamiol gel (aplicación en el cuero cabelludo) y dosis altas de Daivobet pomada (aplicación en el cuerpo), 5 de 32 pacientes mostraron un descenso en el límite de la normalidad de la respuesta del cortisol al estímulo con hormona adrenocorticotropa (ACTH) después de 4 semanas de tratamiento. Efectos sobre el metabolismo del calcio: Debido al contenido en calcipotriol, puede producirse hipercalcemia si se excede la dosis máxima diaria (15 g). Sin embargo, los niveles séricos de calcio se normalizan rápidamente cuando se interrumpe el tratamiento. El riesgo de hipercalcemia es mínimo cuando se siguen las recomendaciones referentes a calcipotriol. Debe evitarse el tratamiento de más del 30 % de la superficie corporal (ver Posología y Forma de Administración). Reacciones adversas locales: La piel de la cara y de los genitales es muy sensible a los corticosteroides. El medicamento no debe emplearse en estas áreas. Se observaron reacciones adversas locales poco frecuentes (tales como irritación ocular o irritación de la piel de la cara) cuando el medicamento se administró de forma accidental en la cara o en los ojos o en las conjuntivas (ver Reacciones adversas). Debe instruirse al paciente para un correcto uso del medicamento con el fin de evitar la aplicación y contacto accidental con la cara, boca y ojos. Deben lavarse las manos después de cada aplicación con el fin de evitar el contacto accidental con estas áreas. Infecciones concomitantes de la piel: Cuando las lesiones se infectan secundariamente, éstas deben tratarse con antimicrobianos. Sin embargo, si la infección empeorase, el tratamiento con corticosteroides debe interrumpirse. Interrupción del tratamiento: Cuando se trata la psoriasis con corticosteroides tópicos, puede existir riesgo de producirse una psoriasis pustular generalizada o efectos rebote cuando se interrumpe el tratamiento. Por tanto, debe continuar la supervisión médica durante el periodo post-tratamiento. Empleo a largo plazo: Con el empleo a largo plazo existe un mayor riesgo de reacciones adversas corticosteroideas locales y sistémicas. El tratamiento debe interrumpirse en caso de reacciones adversas relacionadas con el empleo a largo plazo del corticosteroide (ver Reacciones adversas). Situaciones no evaluadas: No hay experiencia con el empleo de Xamiol gel en psoriasis guttata. Tratamiento concomitante y exposición UV: Daivobet pomada para lesiones de psoriasis en el cuerpo se ha empleado en combinación con Xamiol gel para lesiones de psoriasis en el cuero cabelludo, pero no existe experiencia de la combinación de Xamiol con otros productos antipsoriásicos tópicos en la misma zona de tratamiento, otros medicamentos antipsoriásicos administrados sistémicamente o con fototerapia. Durante el tratamiento con Xamiol gel se recomienda que los médicos aconsejen a los pacientes que limiten o eviten la exposición excesiva a la luz natural o artificial. Únicamente debe emplearse calcipotriol tópico con radiación UV si el médico y el paciente consideran que los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales. Reacciones adversas a excipientes: Xamiol gel puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas porque contiene butilhidroxitolueno (E321). **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se han realizado estudios de interacciones. **Fertilidad, embarazo y lactancia:** Embarazo: No existen datos suficientes sobre la utilización de Xamiol gel en mujeres embarazadas. Los estudios con glucocorticoides en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, aunque varios estudios epidemiológicos no han revelado anomalías congénitas entre los recién nacidos de madres tratadas con corticosteroides durante el embarazo. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Por tanto, durante el embarazo, únicamente debe emplearse Xamiol gel cuando el beneficio potencial justifique los posibles riesgos potenciales. Lactancia: Betametasona se excreta en leche materna pero el riesgo de un efecto adverso en el lactante parece improbable con dosis terapéuticas. No existen datos sobre la excreción de calcipotriol en leche materna. Se debe tener precaución al prescribir Xamiol gel a mujeres en periodo de lactancia. Fertilidad: Los estudios realizados en ratas con dosis orales de calcipotriol o betametasona dipropionato no han mostrado alteraciones en la fertilidad de los machos y las hembras. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de Xamiol gel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula. **Reacciones adversas:** Hasta la fecha, el programa de ensayos clínicos llevados a cabo con Xamiol gel ha incluido a más de 4.700 pacientes, de los cuales más de 2.100 fueron tratados con Xamiol gel. Aproximadamente el 8 % de los pacientes tratados con Xamiol gel experimentaron reacciones adversas no graves. Estas reacciones son habitualmente leves y abarcan principalmente diversas reacciones en piel, siendo el prurito la más frecuente. En base a los resultados de los ensayos clínicos y el empleo post-comercialización se enumeran a continuación las reacciones adversas para Xamiol gel. Las reacciones adversas se enumeran según la Clasificación de Órganos y Sistemas de MedDRA, enumerándose las reacciones adversas individuales empezando por las más frecuentemente notificadas. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad. Se ha empleado la terminología siguiente con el fin de clasificar las frecuencias de las reacciones adversas: Muy frecuentes ≥ 1/10, Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10, Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100, Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000, Muy raras < 1/10.000, Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Trastornos oculares: Poco frecuentes: Irritación ocular. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: Prurito. Poco frecuentes: Exacerbación de la psoriasis, sensación de quemazón de la piel, irritación o dolor de la piel, foliculitis, dermatitis, eritema, acné, sequedad cutánea, erupción cutánea (rash), erupción pustulosa. Las reacciones adversas siguientes se consideran relacionadas con los grupos farmacológicos de calcipotriol y betametasona, respectivamente: Calcipotriol: Las reacciones adversas incluyen reacciones en el lugar de aplicación, prurito, irritación cutánea, sensación de quemazón y picor, sequedad cutánea, eritema, rash, dermatitis, eczema, empeoramiento de la psoriasis, reacciones de fotosensibilidad e hipersensibilidad incluyendo casos muy raros de angioedema y de edema facial. En muy raras ocasiones pueden aparecer efectos sistémicos tras el uso tópico causando hipercalcemia o hipercalciuria (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Betametasona (como dipropionato): Pueden producirse reacciones locales tras administración tópica, especialmente durante tratamientos prolongados, incluyendo atrofia cutánea, telangiectasia, estrías, foliculitis, hipertricosis, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, despigmentación y coloide miliar. Cuando se trata la psoriasis, puede existir riesgo de psoriasis pustular generalizada. Las reacciones sistémicas debidas a la administración tópica de corticosteroides son raras en adultos, sin embargo pueden ser graves. Puede producirse supresión corticosuprarrenal, cataratas, infecciones, efecto sobre el control metabólico de la diabetes mellitus e incremento de la presión intraocular, especialmente tras un tratamiento a largo plazo. Las reacciones sistémicas se producen con mayor frecuencia cuando se aplica bajo oclusión (plástico, pliegues cutáneos), cuando se aplica en zonas extensas y durante tratamientos a largo plazo (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Sobredosis:** El empleo de dosis superiores a la recomendada puede ocasionar una elevación del calcio sérico, el cual se normaliza rápidamente al interrumpir el tratamiento. El empleo prolongado y excesivo de corticosteroides tópicos puede suprimir las funciones corticosuprarrenales dando lugar a insuficiencia suprarrenal secundaria, que habitualmente es reversible. En tales casos, está indicado el tratamiento sintomático. En caso de toxicidad crónica, el tratamiento con corticosteroides debe interrumpirse gradualmente. Se ha notificado que, debido a un mal uso, un paciente con psoriasis eritrodérmica extensa tratado con 240 g de Daivobet pomada a la semana (correspondiente a una dosis diaria de aproximadamente 34 g) durante 5 meses (dosis máxima diaria recomendada de 15 g), desarrolló un Síndrome de Cushing y psoriasis pustular tras la interrupción brusca del tratamiento. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Parafina líquida, polioxipropilén 15 estearil éter, aceite de ricino hidrogenado, butilhidroxitolueno (E321), todo-rac-α-tocoferol. **Incompatibilidades:** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** LEO Pharmaceutical Products Ltd. A/S (LEO Pharma A/S). Industriparken 55. DK-2750 Ballerup. Dinamarca. PRESENTACIÓN y PVP IVA: Frasco de 60 g: 59,51 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por S.N.S. con aportación reducida. Consulte Ficha Técnica completa antes de prescribir. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Marzo 2011.

Ayudando a las *personas* que viven con Psoriasis

LEO

Cosmecéuticos 2011

25 ANIVERSARIO

DOI:10.4463/MD.2012.25.1.5001

Han pasado 24 años desde que nos planteamos realizar una revista de corte monográfico al estilo del Dermatologic Clinics o del Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery, y a lo largo de estos 24 años han coordinado los distintos números monográficos las mayores autoridades en el tema tanto nacionales como internacionales, y me han ayudado como directores adjuntos o subdirectores los Profesores Ana Kaminsky, José María Mascaró, José Carlos Moreno y Luis Requena. A unos y a otros, muchas gracias por vuestra ayuda que, sin duda, ha contribuido a hacer de Monografías en Dermatología la revista monográfica más importante de habla española. Y no me digáis que es la más importante por ser la única que hay y que por eso es la mejor. Creo que un futuro director debe plantearse antes de aceptar la dirección de una revista qué posibilidades tiene en el mercado y, si éste está cubierto por algo bueno, más vale dedicarse a pensar en otra forma de presentación. Por tanto, gracias de nuevo.

Y comenzamos las monografías correspondientes a los 25 años de la revista. Nuestras bodas de plata. Cuando un director se plantea un cambio, debe empezar por cambiarse a sí mismo, pero todos tenemos ese trocito torácico central que late constantemente que nos dice que hay que continuar porque hasta ahora hemos conseguido muchas satisfacciones, más que sinsabores. Y que hay que hacer continuar a los colaboradores inmediatos porque lo han hecho muy bien y desinteresadamente, actitud que no es frecuente hoy en día. Sin embargo, he de reconocer que alguna modificación había que hacer, siguiendo la directriz marcada desde el comienzo de Monografías de nombrar miembros del Comité Editorial a todos los profesores españoles y a las figuras destacadas en los distintos campos o herramientas de nuestra especialidad, tanto españoles como del área latinoamericana, motivo por el que la Profesora Kaminsky se incorporó a la Dirección de Monografías, aportando la brillantez que la caracteriza. Por eso, hemos agradecido la participación a más de 25 compañeros que fueron miembros del Comité Editorial en el pasado y los hemos sustituido por 11 españoles acreditados o nombrados en puestos clínicos de relevancia, y otros 12 latinoamericanos que han destacado con sus aportaciones mundiales. Sin duda nos habremos tal vez dejado alguno, tanto español como de otros países miembros de CILAD, pero para eso están las reuniones anuales del Comité Directivo. Con el paso de los años, al menos yo, hemos aprendido algo, que de los errores se aprende mucho más

que de los éxitos. Pero de momento, vaya mi agradecimiento a los que nos dejan y mi enhorabuena a los que van a empezar esta nueva etapa con nosotros.

Y quedaría ahora presentar el número monográfico que inicia los 25 años y a su coordinador, en este caso coordinadora, así como a los invitados por ésta. Pero no voy a hacer más que una introducción al tema de esta monografía y a su coordinadora. Lo demás ya lo ha hecho ella y para repetir siempre hay tiempo. Si alguna parcela de nuestra especialidad despierta el interés entre los dermatólogos jóvenes, que son los que tienen que buscar fuentes de aprendizaje en las Monografías, ya que algunos no tan jóvenes solo leen los títulos y otros la bibliografía por si les han citado, es la Cosmética. Y esto es así porque es la parte de la Dermatología que no se les enseña durante el periodo de residencia, aunque la Academia Española de Dermatología lleva años proporcionándoles Cursos y Sesiones especiales a los residentes. Y de lo que no cabe duda es que la Cosmética es una subespecialidad emergente cuyo espacio científico hay que defender para que, siendo parte integrante de la dermatología, no sea ocupado por otros ya que supone un campo de interés y fuente de trabajo para nuestros dermatólogos jóvenes y ya no tan jóvenes. Y dentro del tema de la Cosmética destacan muchos dermatólogos, casi todos de mediana edad, y entre ellos la Profesora Aurora Guerra que se viene dedicando con un entusiasmo que contagia a los que la rodean. Por ello, les dejo con la Monografía que ha coordinado estando seguro que descubrirán en ella nuevas facetas de nuestra especialidad y de nuestros especialistas. Que disfruten con ella. ■

Francisco M. Camacho
Director de Monografías de Dermatología

Cosmecéuticos 2011

DOI:10.4463/MD.2012.25.1.5002

La dermatología cosmética comenzó a aparecer tímidamente como una práctica subterránea y con poca consideración en el mundo científico. Sin embargo el paso de los años y el apoyo creciente de la ciencia han hecho de ella una disciplina en auge especialmente en la última década en la que, más que nunca, se muestra como un reflejo de la sociedad contemporánea y de su evolución.

El aumento de la calidad de vida en general, el crecimiento de la longevidad o la creciente autoestima como forma de felicidad, desembocan en la necesidad de que los años no sólo sean más sanos sino también más bellos.

Para ello se han desarrollado herramientas de sumo interés, unas intervencionistas, otras conservadoras, que han mejorado las expectativas de dermatólogos y usuarios. Entre ellas se encuentran los modernos cosméticos, cada vez más perfectos, y los cosmecéuticos, a medio camino entre la apariencia y la verdadera transformación hacia una piel más sana y más bella.

En esta monografía atenderemos el mayor conocimiento de los cosméticos y cosmecéuticos, la evaluación de la seguridad y eficacia, así como analizaremos los principales elementos usados en la mejora del estado de la piel y la restauración de sus imperfecciones: los despigmentantes, los retinoides, los antioxidantes, los exfoliantes, la vitamina C, los extractos de plantas y metales, los péptidos y factores de crecimiento, y finalmente los protectores solares. Por último, analizaremos la aplicación de estos conocimientos a la práctica dermatológica diaria, así como los efectos secundarios que se pueden producir.

La actualización en estos interesantes temas deben formar parte del currículo formativo del dermatólogo. Este es el objetivo: un mayor conocimiento adecuado a los tiempos que vivimos. Porque "hay un pasado que se fue para siempre pero hay un futuro que todavía es nuestro" (F.W. Robertson). ■

Aurora Guerra Tapia
www.auroraguerra.com

Campus Dermatología Pediátrica

Módulos Prácticos

2012

Director:
Dr. José Carlos
Moreno Giménez

Mayo días 4 y 5

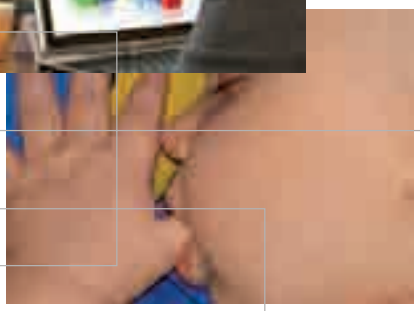
HOSPITAL REINA SOFÍA, CÓRDOBA

INTRODUCCIÓN

El CAMPUS DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA tiene como misión fundamental la de formar a pediatras y médicos de Atención Primaria en las patologías dermatológicas más frecuentes en niños y adolescentes.

PROFESORADO

Especialistas en Dermatología del Servicio de Dermatología del Hospital Reina Sofía de Córdoba, dirigido por el Profesor José Carlos Moreno.



FILOSOFÍA DEL CAMPÚS

Este CAMPUS lo compondrán 6 módulos, cada uno de los cuales constará de varios talleres prácticos.

EVALUACIÓN Y ACREDITACIÓN

Al final del mismo se procederá a la evaluación de los alumnos mediante un exámen que, superado dará lugar a la obtención de créditos (SOLICITADOS CRÉDITOS A SEAFORMEC).

Información:
91 357 66 09
congresos@grupoaulamedica.com

MÓDULOS

Módulo 1
Dermatitis eccematosas en la infancia
- Dermatitis atópica
- Dermatitis del pañal
- Dermatitis seborreica
- Dermatitis por contacto
- Otros eccemas

Módulo 2
Infecciones en la infancia
- Infecciones por virus
- Infecciones producidas por bacterias
- Infecciones producidas por hongos

Módulo 3
Tumores pigmentarios en la infancia
- Nevus melanocíticos adquiridos (NMA)
- Nevus melanocíticos congénitos
- Nevus melanocíticos atípicos o de Clark
- Melanoma infantil

Módulo 4
Dermatosis de difícil manejo
- Psoriasis en edad pediátrica
- Vasculitis
- Infecciones de transmisión sexual (ITS)

Módulo 5
Terapéutica
- Corticoides tópicos
- Radiación UV y protección solar
- Cuidado de la piel normal
- Inhibidores de la calcineurina

Módulo 6
Patología anejos
- Alopecias
- Patología ungueal
- Acné

Secretaría Técnica,
Información e Inscripciones

aulamédica congresos

Paseo del Pintor Rosales, 26
28008 Madrid
Tel.: 91 357 66 09 - Fax: 91 357 65 21
campusdpediatrica@grupoaulamedica.com
www.grupoaulamedica.com

Cosméticos y cosmecéuticos: definición, formulación y evaluación de la eficacia y seguridad

AURORA GUERRA TAPIA[1], CONSUELO GARCÍA DEL CAÑIZO[2], ELENA GONZÁLEZ GUERRA[3]

[1]PROFESORA TITULAR DE DERMATOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. [2]LICENCIADA EN CIENCIAS QUÍMICAS. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. [3]DERMATÓLOGO ADJUNTO DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE SAN CARLOS. MADRID.

Resumen: En el estado actual de la ciencia, la mayoría de las propiedades funcionales o clínicas de los medicamentos pueden medirse y cuantificarse. El mismo rigor necesitan los cosméticos y cosmecéuticos. La evaluación del especialista, del usuario y las medidas instrumentales pueden suministrar una información fidedigna sobre la eficacia y seguridad de los productos cosméticos.

Palabras clave: Cosméticos. Cosmecéuticos. Eficacia. Seguridad. Evaluación.

Monogr Dermatol 2012; 25: 5-10
DOI:10.4463/MD.2012.25.1.5003

COSMETIC AND COSMECEUTICALS: DEFINITION, FORMULATION AND EVALUATION OF THE EFFICACY AND SAFETY

Abstract: *In the current state of science, most functional or clinical properties of drugs can be measured and quantified. The same rigor needed cosmetics and cosmeceuticals. Specialist assessment, user and instrumental measures can provide reliable information on the efficacy and safety of cosmetic products.*

Key words: *Cosmetics. Cosmeceuticals. Efficacy. Safety. Evaluation.*

Monogr Dermatol 2012; 25: 5-10
DOI:10.4463/MD.2012.25.1.5003

I. COSMÉTICOS Y COSMECÉUTICOS

Albert Kligman dijo en una ocasión[1]: *"Los estudios experimentales han demostrado que cualquier cosa que se aplique a la piel, producirá inevitablemente un cambio demostrable."* Esta afirmación es incuestionable y avala el poder y el valor de los cosméticos y cosmecéuticos. Pongamos un ejemplo. El agua en oclusión sobre la piel produce edema córneo, liberación de citocinas proinflamatorias, inducción de daños citotóxicos a células de Langerhans, aumento de permeabilidad de queratinocitos y aumento del flujo sanguíneo de forma temporal. La importancia por tanto de estos productos usados con fines estéticos es incuestionable.

La Directiva Europea que regula los Productos Cosméticos define un producto cosmético como toda sustancia ó preparado destinado a ser puesto en contacto con las diversas partes superficiales del cuerpo humano (piel, pelo y cabello, uñas, labios y órganos genitales externos) o con los dientes y mucosas bucales, con el fin exclusivo ó principal de limpiarlos, perfumarlos, mejorar su aspecto y corregir los olores corpora-

les. Esta definición adjudica a los productos cosméticos una función fundamentalmente preventiva dirigida a la higiene, protección y corrección de problemas estéticos.

A ésta definición se contrapone el concepto de cosmecéutico, también con el ánimo de mejorar el aspecto, pero con una diferencia fundamental: la modificación de la estructura cutánea[2]. Equivale pues, a un cosmético funcional o activo, entre los que se encuentran la tretinoina, el coencima Q10 (ubiquinona), la vitamina C, ácido salicílico, el ácido glicólico, los factores de crecimiento y otras muchas moléculas de reciente investigación.

Sin embargo, en la actualidad, con el desarrollo de la ciencia, de nuevas tecnologías, ingredientes y vehículos, el estudio y desarrollo de otras texturas y sistemas de vectorización, se encuentran en el mercado productos cosméticos que se sitúan en la frontera entre un efecto puramente estético y un efecto añadido medicamentoso. Las siguientes observaciones serán comunes a ambos términos: cosméticos y cosmecéuticos.

II. FORMULACIÓN

En la **formulación** de un cosmético o cosmecéutico se deben tener en cuenta:

- El *excipiente* o vehículo formado por una serie de sustancias que ayudan a ejercer la acción del cosmético, favoreciendo su aplicación y penetración. A menudo, alguno de los componentes posee también propiedades emolientes, hidratantes, astringentes o protectoras. El agua, cuerpos grasos, agentes tensioactivos, agentes gelificantes, agentes de textura, conservantes, colorantes y perfume forman parte de los excipientes.
- El *principio activo* de los que existe una gran variedad según el tipo de producto que van desde los hidratantes, los relipidizantes, los antioxidantes, las moléculas antiedad o antienvejecimiento, los filtros solares, las vitaminas, los exfoliantes, los regeneradores, los despigmentantes y otros.
- *La forma galénica* que modifica las características organolépticas del producto, como su aspecto, color, olor y textura haciendo que sea agradable y fácil de utilizar en función de la zona en la que se ha de aplicar. Desde formas líquidas o suspensiones como las lociones y perfumes, semisólidas como las emulsiones o geles hasta las formas sólidas como los polvos, pastas o barras.
  La forma galénica más utilizada es la emulsión que permite utilizar ingredientes hidrosolubles, liposolubles o incluso insolubles, en un sistema estable. En las últimas décadas ha habido un gran desarrollo tecnológico en el campo de las emulsiones apareciendo la emulsión oleoacuosa (agua + aceite + tensioactivo), la emulsión triple o múltiple (agua en aceite-en-agua, de liberación controlada), microemulsión, nanoemulsión, emulsión siliconada), que dan lugar a cosméticos muy diferentes tanto en aspecto mejorando la textura, como en propiedades, permitiendo mayor penetración de los activos y favoreciendo su remanencia en la piel o en el cabello.
- El *vector cosmético,* esto es, un sistema que permite el transporte de los principios activos a su lugar de acción de forma precisa y continuada. Los vectores han aparecido en el mercado en las últimas dos décadas y su desarrollo es cada vez mayor hablándose ya de nanotecnología. Entre los vectores más conocidos tenemos se encuentran los liposomas, los oleosomas, las microcápsulas y las nanopartículas.

III. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Ante el creciente desarrollo de la innovación en el sector cosmético cada vez es más necesario probar cada una de las pretensiones que se publicitan en los productos, no solo por cumplimiento legal, sino también para generar confianza en los consumidores y en los especialistas prescriptores de ellos. Las pruebas a realizar para poder evaluar la eficacia de un producto cosmético deben de ser relevantes y se deben basar en métodos fiables y reproducibles. Sin embargo existen pocos métodos reconocidos de forma oficial por lo que continuamente se están desarrollando nuevas técnicas y aparatos, que hace más difícil su estandarización internacional.

Existen tres metodologías básicas[3]:

- La *evaluación clínica* por un profesional adecuadamente cualificado, como es el dermatólogo. En ella se obtienen parámetros a través de un examen visual y táctil, que se cuantifican mediante puntuación clínica utilizando una escala predeterminada.
- La *propia evaluación del usuario* mediante escalas de satisfacción.
- La *evaluación instrumental* mediante técnicas no invasivas. Las mediciones se realizan con aparatos que tienen capacidad para cuantificar ciertos parámetros cutáneos de forma objetiva. En estos estudios, para la obtención de resultados reproductibles es importante que el centro investigador disponga de procedimientos estandarizados de trabajo, que los equipos se calibren periódicamente, y que las mediciones se realicen por técnicos entrenados bajo condiciones estrictamente controladas. En la mayoría de los casos, la interpretación de los resultados se realiza por comparación con los valores basales ó con los resultados obtenidos en una zona control ó placebo. Asimismo es importante incluir un análisis estadístico apropiado de los datos. Se pueden realizar de la siguiente forma:
  - En voluntarios humanos
  - Test *"ex vivo"* que se refieren a los fenómenos observados en el laboratorio en un sustrato biológico tomado de un organismo vivo sin modificación de sus propiedades intrínsecas. Estos test pueden ser cuantitativos ó comparativos
  - Test *"in vitro"* que detallan los fenómenos observados en el laboratorio en medios artificiales, sobre piel reconstruida. Pueden ser comparativos y sus resultados pueden ser cuantificados.

IV. EVALUACIÓN INSTRUMENTAL

IV.1. Medida de la hidratación

Para evaluar la hidratación cutánea se dispone del Corneometer® (fig. 1). Está basado en medir la capacitancia, propiedad eléctrica de la superficie de la piel, de forma inmediata, remanente o acumulativa.

Figura 1. *Imagen de uso de un medidor de la hidratación de la capa cornea.*

IV.2. Medida de la firmeza y elasticidad

La evaluación de diferentes parámetros relacionados con las propiedades biomecánicas de la piel mediante un *extensiómetro* permite valorar el efecto que puede producir un cosmético sobre la elasticidad y la firmeza cutánea. Uno de los equipos más utilizados es el Densiscore® (fig. 2) que mide la resistencia de la piel a la torsión. Imprime en la piel una torsión imperceptible y permite constatar diferencias de firmeza.

Otro ejemplo es el Cutometer® basado en provocar una succión en la piel de manera que calcula cuanto se estira ó deforma permitiendo cuantificar la capacidad de la piel para recuperar su estado inicial.

IV.3. Medida de la función barrera

El efecto que puede ejercer un producto cosmético sobre la función barrera del estrato corneo es posible evaluarlo

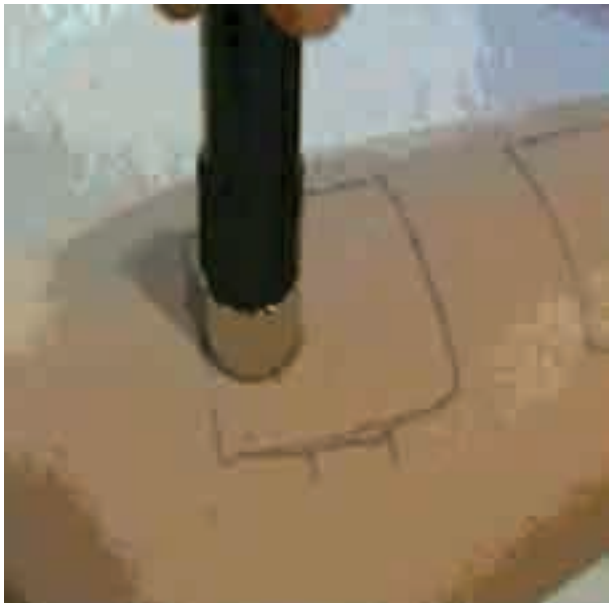


Figura 2. *Forma de uso de un medidor de la firmeza y elasticidad cutánea.*

mediante seguimiento de la pérdida transepidérmica de agua ó TEWL.

Este parámetro se puede medir mediante un *evaporímetro*, siendo el más utilizado el TEWLmeter®. Mediante dos pares de sensores de temperatura y humedad relativa se puede calcular la presión de vapor. La diferencia entre las presiones de vapor obtenidas para los dos puntos proporciona el flujo de vapor de agua que se está eliminando a través de la piel, conocido como TEWL.

IV.4. Medida del efecto seborregulador

Puede realizarse determinando el contenido de sebo en la superficie de la piel antes y después del tratamiento. Las medidas se pueden realizar con un Sebumeter® basado en un método fotométrico. Se basa en la transparencia que adquiere un cristal esmerilado en contacto con la grasa.

IV.5. Medida del efecto exfoliante *(peeling)*

La evaluación del efecto *peeling* es posible realizarla determinando el índice de descamación de la piel mediante la extracción de escamas y su posterior análisis de imagen tras una única aplicación de producto.

El D-Squame® permite la extracción de las escamas con la ayuda de un disco adhesivo sobre dos zonas experimentales, una tratada y otra sin tratar. El análisis de imagen de los discos es posible realizarlo mediante un programa informático adecuado.

IV.6. Medida del color de la piel

Las pretensiones en este campo pueden ser la eficacia despigmentante[4] y el efecto autobronceador. La valoración del tono eritematoso se hace en función del flujo sanguíneo mediante *doppler.* Para los otros tonos, la técnica más utilizada es la *colorimetría.* Es importante tener en cuenta que el *colorí-*

Figura 3. *El relieve cutáneo se puede medir en función de la profundidad de las arrugas improntas en un molde de silicona y posterior análisis informático.*

metro que se utilice debe proporcionar las coordenadas en el espacio tridimensional del color. Se suele utilizar un colorímetro de 3 estímulos que valora el tono (posición en la rueda de color), el valor (luminosidad) y el croma (saturación).

IV.7. Medida del efecto anticelulítico

La eficacia anticelulítica de un producto cosmético puede realizarse mediante evaluación clínica del grado de la piel de naranja antes y después de utilizar el producto en condiciones normales de uso[5]. La evaluación debe de ser realizada por un profesional según una escala establecida. Es importante que esta valoración se realice con y sin pinzamiento de la zona afectada. El efecto reductor se evalúa mediante la realización de medidas en cm de la zona tratada. También se utiliza la *ecografía* que permite por medio de la imagen determinar el espesor del tejido adiposo y la retención de agua.

IV.8. Medida del espesor

Permiten medir el grosor del estrato córneo, de las otras capas de la epidermis, la densidad y tamaño de las papilas, del tamaño y la densidad de los queratinocitos, etc.

La *ecografía de alta resolución* permite estudiar la epidermis y la dermis directamente . Se utiliza para evaluar la densificación de la piel.

La *resonancia magnética* permite obtener imágenes y una cartografia *"in vivo"* de los elementos cutáneos.

IV.9. Medida del relieve cutáneo

La evaluación del efecto de un producto cosmético sobre el relieve cutáneo puede realizarse por la *técnica de proyección de franjas* de una réplica negativa de la superficie de la piel. Es posible valorar si el producto es capaz de alisar y suavizar el relieve de la piel e incluso demostrar si tiene una eficacia antiarrugas (fig. 3).

Se utilizan réplicas cutáneas de silicona representativas del relieve cutáneo. Una vez obtenida la réplica cutánea se ilumina con una fuente de luz con un ángulo de incidencia determinado para generar sombras, las cuales son más anchas cuanto mayor es el relieve. La adquisición de esta imagen y de sus sombras se realiza mediante una cámara numérica de alta resolución y se analiza mediante un software apropiado.

IV.10. Medida del flujo sanguíneo

Mediante *doppler* aplicado a la piel.

IV.11. Otras medidas

Actualmente se utilizan estos tipos de test que permiten medir efectos biológicos como el poder de inhibición o *reducción frente al MDA* o malonil-aldehido formado en la peroxidación inducida por las radiaciones UVB[6], *efecto antioxidante,* la medición de la *actividad enzimática* con la acción de la hialuronasa, elastasa o colagenasa, el *daño del ADN* o incluso marcadores biológicos como la síntesis de las proteínas por los genes mediante las nuevas herramientas de la biología molecular como la *transcriptomica y la proteomica.*

La *transcriptomica* muestra que genes se están expresando en un momento dado y su grado de expresión. Para esta técnica son necesarios test *"ex vivo"*, biopsias, ya que se necesitan células de capas más profundas de la epidermis.

La *proteomica* relaciona las proteínas con sus genes, es una técnica *"in vivo"* no invasiva. El estudio del proteoma proporciona una imagen dinámica de las proteínas expresadas en un momento dado y bajo determinadas condiciones de tiempo y ambiente.

V. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

Los productos cosméticos antes de su puesta en el mercado, tienen que ser sometidos a una evaluación toxicológica o de seguridad para garantizar que son totalmente inocuos para la salud en condiciones normales o razonablemente previsibles de uso[7].

Es necesario porque:

- Cada día se utilizan una gran variedad de productos cosméticos.
- Estos productos contienen muchos ingredientes con características químicas muy diferentes.

– El uso de los cosméticos es un hábito que dura toda la vida.
– A diferencia de los medicamentos se adquieren libremente en el mercado y se utilizan sin restricciones.
– Son utilizados por todo tipo de personas con arreglo a sus propios hábitos individuales y diversos.
– Se considera que un producto cosmético solo puede dar beneficios y ningún riesgo.

La evaluación de la seguridad será efectuada por una persona que posea un diploma u otro titulo de cualificaciones oficiales reconocidas tras la finalización de una carrera universitaria de estudios teóricos y prácticos de farmacia, medicina, toxicología o una disciplina similar.

VI. EVALUACIÓN DE LOS INGREDIENTES

Se realiza en función del *riesgo*, teniendo en cuenta la *dosis,* la *exposición, quién y como* lo utilice[8].
En el proceso de evaluación del riesgo hay que:

– Identificar el peligro del ingrediente por si mismo.
– Caracterizar el peligro. Dosis-Respuesta.
– Evaluar la exposición.
– Calcular el margen de seguridad.

Los criterios de valoración toxicológica a tener en cuenta son[9]:

– Irritación dérmica.
– Irritación ocular.
– Sensibilización cutánea.
– Fototoxicidad.
– Toxicidad aguda.
– Mutagenicidad/Genotoxicidad.
– Toxicidad subcrónica.
– Toxicidad reproductiva.
– Carcinogenicidad.
– Absorción percutánea.
– Toxicocinética.

En la evaluación de la exposición hay que tener en cuenta:

– Tipo de producto cosmético en el que se va a utilizar el ingrediente.
– Cantidad de producto usada en cada aplicación.
– Área total de contacto de la piel y lugar de contacto.
– Condiciones de exposición.
– Grupos específicos de población.
– Concentración del ingrediente en el producto cosmético.
– Determinación de la dosis de exposición sistémica.
– Determinación de la dosis de exposición local.

VII. EVALUACIÓN DE LOS PRODUCTOS TERMINADOS

En la actualidad, a pesar de que no se dispone todavía de métodos reconocidos oficialmente, existen muchos tipos de estudios para poder evaluar la tolerancia en humanos voluntarios. Para el buen desarrollo de un estudio clínico este debe realizarse en un centro especializado que disponga de personal competente. Los protocolos de los estudios clínicos deben ser sometidos a la opinión de un comité ético que dé

Figura 4. *Las pruebas del parche han de ponerse en la espalda sobre piel sana también con los cosméticos o cosmecéuticos que se desee evaluar.*

su aprobación antes del inicio con el fin de velar por la seguridad de los voluntarios que van a participar en el ensayo.
Se requiere:

– Control de la *seguridad básica* basada en el perfil toxicológico de los ingredientes, de los resultados de los test "in vitro" y de la composición de la formula
– Confirmación de la *seguridad y aceptabilidad* de los productos terminados basada en los resultados de los ensayos clínicos en humanos voluntarios, que se deben llevar a cabo solamente cuando se sabe que el producto es seguro pero se quiere garantizar su idoneidad cuando sea utilizado por futuros consumidores.

Para confirmar la seguridad ocular los *test preclínicos* que se utilizan son:

– HET-CAM: Hen's Egg Test-Chorioallantoic Membrane®.
– BCOP: Bovine Cornea Opacity and Permeability Test®.

Para confirmar la compatibilidad cutánea se utilizan modelos de piel humana reconstruida como el modelo validado internacionalmente EPISKIN®. Las pruebas para confirmar la *compatibilidad* que se realizan normalmente son:

1. *Single patch test (prueba del parche).* El objetivo de este tipo de estudio es verificar la compatibilidad cutánea de un producto cosmético después de realizar una única aplicación bajo parche (figs. 4 y 5).
El mínimo de voluntarios recomendado es de 10 y puede realizarse en paneles de todo tipo de piel o en paneles específicos de piel sensible. Normalmente la zona experimental es la espalda ya que permite probar de forma fácil y simultanea varios productos. Los parches se retiran tras 48 horas de contacto con la piel y la evaluación clínica de la respuesta cutánea se realiza tras 15 minutos por el dermatólogo. Es recomendable realizar un segundo examen 72 horas después de la aplicación para verificar los resultados.

Figura 5. *La prueba del parche positiva puede indicar irritación o alergia. El clínico es imprescindible en todo el proceso de la evaluación.*

2. *Human repetead insult patch test (prueba del parche repetida).* Este estudio confirma que el producto no produce una sensibilización cutánea en condiciones de exposición máxima. Se recomienda realizar en un mínimo de 50 voluntarios. Los criterios para definir las condiciones de aplicación del producto son los mismos que los descritos para la prueba del parche. Sin embargo se requieren aplicaciones repetidas y constan de varias etapas: fase de inducción, fase de reposo y prueba desencadenante. El producto se aplica 2 días, 3 veces a la semana durante tres semanas, seguidas de dos semanas de descanso y una prueba del parche única[10].

3. *Fototoxicidad.* Esta prueba confirma la seguridad del producto frente a la luz ultravioleta. El producto se aplica una vez bajo un parche durante 48 horas y a continuación se expone a la dosis adecuada de luz ultravioleta. La evaluación posterior por el clínico finaliza el estudio.

VIII. ACEPTABILIDAD DEL PRODUCTO

Se requiere para valorar la aceptabilidad en condiciones reales de uso. Las pruebas son:

1. *Open test (prueba abierta).* El objetivo de este tipo de estudio es verificar la compatibilidad de un producto cosmético después de una o varias aplicaciones en el centro investigador bajo condiciones controladas muy próximas a las condiciones normales de uso. El mínimo de voluntarios recomendados es de 10. La duración del estudio es de un máximo de 5 días consecutivos.

Antes y después de cada aplicación del producto en el centro investigador se debe realizar un examen visual y un cuestionario a los voluntarios sobre las posibles sensaciones de malestar que pueden percibir tras el uso del mismo.

Se considera un estudio mas completo que la prueba del parche ya que se obtiene también información sobre las posibles sensaciones de malestar en la aplicación. Otra ventaja es que no presenta limitaciones de aplicación dado que el producto se aplica siempre en abierto en condiciones lo mas próximas posibles a las condiciones normales de uso.

2. *Test de uso.* Este tipo de estudio tiene por objetivo verificar la aceptabilidad de un producto cosmético después de ser utilizado en condiciones normales de uso a domicilio.

El mínimo de voluntarios recomendado es de 20 y los criterios de inclusión se definen en función del tipo de producto a testar.

La duración del estudio se recomienda que sea de un mínimo de 14 días y sin máximo estipulado. Si la duración supera los 28 días es recomendable realizar controles intermedios para ir valorando la evolución del tratamiento.

En la primera visita los médicos especialistas examinan la zona de aplicación y se entrega el producto a probar, el modo de empleo y una ficha de evaluación diaria donde los voluntarios deben de dejar constancia de la aplicación y donde anotan los comentarios que consideren oportunos.

Tras finalizar el periodo de uso a domicilio los voluntarios entregan el producto sobrante, la ficha de evaluación y vuelven a ser examinados por los médicos especialistas que verifican la aceptabilidad del producto testado[11].

REFERENCIAS

1. Albert Kligman. The future of cosmeceuticals: an interview with Albert Kligman, MD, PhD. Interview by Zoe Diana Draelos. *Dermatol Surg* 2005; 31: 890-1.
2. Martin KI, Glaser DA. Cosmeceuticals: the new medicine of beauty. *Mo Med* 2011; 108: 60-3.
3. Curren RD, Mun GC, Gibson DP, Aardema MJ. Development of a method for assessing micronucleus induction in a 3D human skin model (EpiDerm). *Mutat Res* 2006; 607: 192-204.
4. Lin CH, Ding HY, Kuo SY, Chin LW, Wu JY, Chang TS. Evaluation of in Vitro and in Vivo Depigmenting Activity of Raspberry Ketone from Rheum officinale. *Int J Mol Sci* 2011; 12: 4819-35. Epub 2011 Jul 28.
5. Sparavigna A, Guglielmini G, Togni S, Cristoni A, Maramaldi G. Evaluation of anti-cellulite efficacy: a topical cosmetic treatment for cellulite blemishes - a multifunctional formulation. *J Cosmet Sci* 2011; 62: 305-16.
6. Gao XH, Zhang L, Wei H, Chen HD. Efficacy and safety of innovative cosmeceuticals. *Clin Dermatol* 2008; 26: 367-74.
7. Kim K, Mueller J, Park YB, Jung HR, Kang SH, Yoon MH, Lee JB. Simultaneous determination of nine UV filters and four preservatives in suncare products by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr Sci* 2011; 49: 554-9.
8. Levin J, Momin SB. How much do we really know about our favorite cosmeceutical ingredients? *J Clin Aesthet Dermatol* 2010; 3: 22-41.
9. Hamilton T, de Gannes GC. Allergic contact dermatitis to preservatives and fragrances in cosmetics. *Skin Therapy Lett* 2011; 16: 1-4.
10. Lagarto A, Vega R, Guerra A, González E. In vitro quantitative determination of ophthalmic irritancy by the chorioallantoic membrane test with trypan blue staining as alternative to eye irritation test. *Toxicol In Vitro* 2006; 20: 699-702.
11. Escalas-Taberner J, González-Guerra E, Guerra-Tapia A. Sensitive Skin: A Complex Syndrome. *Actas Dermosifiliogr* 2011; 102: 563-71. Epub 2011 Jul 14.

aulamédica
formación en salud

En preparación
Grandes Lanzamientos

PEDIDOS E INSCRIPCIONES
91 358 64 78 (libros)
91 357 66 09 (congresos)
libros@grupoaulamedica.com
congresos@grupoaulamedica.com
www.grupoaulamedica.com

Libros

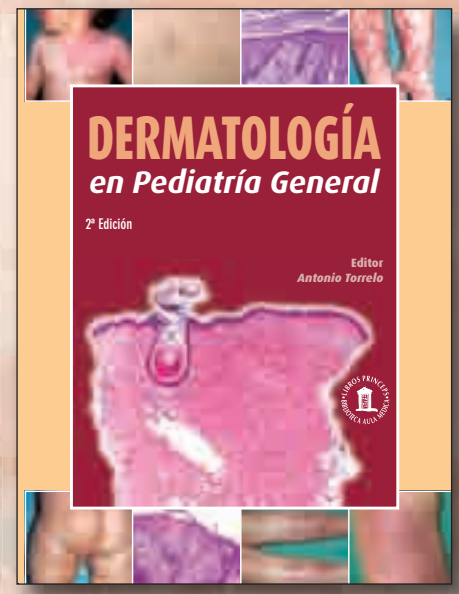
En preparación

EDITORES: Fco. CAMACHO Y ANTONELLA TOSTI

ÍNDICE

CAPÍTULO 1 LA ANATOMÍA Y DESARROLLO DEL PELO, LOS FOLÍCULOS PILOSOS, Y LOS CICLOS DE CRECIMIENTO DEL PELO
CAPÍTULO 2 FISIOLOGÍA DEL FOLÍCULO PILOSO
CAPÍTULO 3 DIAGNÓSTICO EN TRICOLOGÍA
CAPÍTULO 4 HISTORIA DEL PELO. INFLUENCIA SOCIAL DEL PELO. ETIOLOGÍA EN TRICOLOGÍA
CAPÍTULO 5 PELO CON EJE DISTROFIAS. GENODERMATOSIS HIPOTRICOSIS
CAPÍTULO 6 HIPERTRICOSIS
CAPÍTULO 7 HIRSUTISMO
CAPÍTULO 8 ALOPECIAS. CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN. ALOPECIA CONGÉNITA
CAPÍTULO 9 ALOPECIAS POR FOLICULAR MINIATURIZACIÓN. ALOPECIA ANDROGÉNICA
CAPÍTULO 10 ALOPECIAS ANÁGENA Y TELÓGENA
CAPÍTULO 11 ALOPECIAS DEBIDO A LAS LESIONES EXTERIORES DE LA PIEL
CAPÍTULO 12 ALOPECIAS EN DERMATOSIS, ENFERMEDADES SISTÉMICAS Y TUMORES DEL CUERO CABELLUDO
CAPÍTULO 13 ALOPECIAS CICATRICIALES
CAPÍTULO 14 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE ALOPECIAS
CAPÍTULO 15 CUIDADO COSMÉTICO DE LAS AREAS DEL VELLO
CAPÍTULO 16 EL FOLÍCULO PILOSEBÁCEO EN EL CONTEXTO GENERAL DE LA PIEL

- Tamaño: 24x28 cm
- Encuadernación: tapa dura
- Páginas: 1.050
- Impresión: a todo color, con la incorporación de más de 3.000 imágenes clínicas.



EDITOR: ANTONIO TORRELLO

ÍNDICE

SECCION 1. Temas generales
SECCIÓN 2. Grandes síndromes dermatológicos
SECCION 3. Colagenosis
SECCIÓN 4. Enfermedades ampollosas
SECCIÓN 5. Enfermedades genéticas
SECCIÓN 6. Dermatosis por agentes fisicos y químicos
SECCIÓN 7. Enfermedades producidas por agentes vivos
SECCIÓN 8. Enfermedades de transmisión sexual
SECCION 9. Enfermedades de los anejos cutaneos

- Tamaño: 24z28
- Encuadernación: rústica
- Páginas: 300
- Impresión a todo color.

ÍNDICE

Parte I PROLIFERACIONES FIBROHISTIOCITARIAS
Parte II PROLIFERACIONES MIOFIBROBLÁSTICAS Y MUSCULARES
Parte III PROLIFERACIONES VASCULARES
Parte IV PROLIFERACIONES NEURALES
Parte V PROLIFERACIONES ADIPOSAS
Parte VI PROLIFERACIONES CARTILAGINOSAS
Parte VII PROLIFERACIONES ÓSEAS

EDITOR: LUIS REQUENA

- Tamaño: 24x28 cm
- Encuadernación: tapa dura
- Páginas: 1.032
- Impresión: a todo color

REALICE SUS PEDIDOS
91 358 64 78
pedidos@grupoaulamedica.com

www.grupoaulamedica.com • www.libreriasaulamedica.com • www.suministromedico.com

Innovaciones en el tratamiento de la hiperpigmentación

ZOE DIANA DRAELOS

PROFESORA CLÍNICA ASOCIADA. DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA. FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD WAKE-FOREST. WINSTOM-SALEM. CAROLINA DEL NORTE. PRESIDENTE DE DERMATOLOGY CONSULTING SERVICES. HIGH POINT. CAROLINA DEL NORTE

Resumen: El tratamiento de los lentigos, del melasma y de la hiperpigmentación post-inflamatoria es un reto para el dermatólogo. La hidroquinona sigue siendo el estándar de oro en los EE.UU, a pesar de que existe la preocupación en Europa y Asia en cuanto a su seguridad. Sin embargo hay muchos productos innovadores para aclarar la pigmentación cosmética que se han introducido recientemente en la dermocosmética, y que no poseen los problemas de seguridad asociados con la hidroquinona.

Palabras clave: Lentigos. Melasma. Hiperpigmentación. Cosmecéuticos.

Monogr Dermatol 2012; 25: 11-13
DOI:10.4463/MD.2012.25.1.5004

INNOVATION IN THE TREATMENT OF HYPERPIGMENTATION

Abstract: *Pigment lightening for the treatment of lentigenes, melasma, and post-inflammatory hyperpigmentation is a challenge for the dermatologist. Hydroquinone remains the gold standard in the US, even though there are concerns in Europe and Asia regarding its safety. Many cosmeceutical pigment lightening products have been introduced that do not possess the safety issues associated with hydroquinone.*

Key words: *Lentigines. Melisma. Hyperpigmentation. Cosmeceutical.*

Monogr Dermatol 2012; 25: 11-13
DOI:10.4463/MD.2012.25.1.5004

I. INTRODUCCIÓN

La hiperpigmentación facial es uno de los signos más frecuentes del fotoenvejecimiento. Hay varios tipos de manchas. El lentigo es una hiperpigmentación focal pequeña en la parte lateral de las mejillas que comienza a los 25-30 años, dependiendo de la exposición a la luz solar y de la acumulación continua de lesiones a lo largo de la vida. La pigmentación también puede presentarse en forma de melasma, encontrándose pigmentos reticulados a ambos lados de la frente, mandíbula y labio superior. Finalmente, la hiperpigmentación puede presentarse como un oscurecimiento general de la piel por una combinación del pigmento melanina, de fibras de elastina fragmentadas y residuos de hemosiderina. Los tratamientos tópicos para la hiperpigmentación son problemáticos. Un tratamiento adecuado debe eliminar el pigmento existente en la piel, inhibir la producción de melanina y evitar el traslado de la melanina existente a los melanosomas. Actualmente, no hay ningún producto tópico que pueda desarrollar estas tres funciones. Este artículo analiza varios compuestos para el tratamiento de la hiperpigmentación en el ámbito médico y cosmecéutico.

II. COMPUESTOS TÓPICOS PARA TRATAR LA HIPERPIGMENTACIÓN QUE NECESITAN PRESCRIPCIÓN MÉDICA

II.1. Hidroquinona

En Estados Unidos sigue considerándose la hidroquinona como el compuesto óptimo para tratar la hiperpigmentación. Sin embargo, hay ciertas dudas sobre la seguridad de esta sustancia y en Europa y Asia no puede venderse sin receta. La preocupación surgió porque la hidroquinona oral causa cáncer en ratones que ingieren cantidades grandes de este compuesto. Aunque el consumo oral probablemente no está relacionado con el uso tópico, la hidroquinona sigue estando en entredicho porque realmente es tóxica para los melanocitos. La hidroquinona es un compuesto fenólico químicamente conocido como 1,4 dihidroxibenceno, que inhibe la oxidación enzimática de la tirosina y de las fenoloxidasas. Se une de forma covalente a la histidina o interactúa con el cobre en el sitio activo de la tirosinasa. También inhibe la síntesis de ADN y ARN y puede alterar la formación de los melanosomas, dañando selectivamente a los melanocitos. Estas acciones inhiben los procesos metabólicos de los melanocitos disminuyendo gradualmente la producción de melanina[1].

Dependiendo de la concentración, la hidroquinona puede conseguirse con o sin receta en el mercado norteamericano. La concentración máxima de las formulaciones sin receta es del 2%, pero en la mayor parte de las formulaciones que necesitan receta, ésta es del 4%. Es posible fabricar cremas de hidroquinona al 8%, pero estas formulaciones son inestables y se oxidan rápidamente, como se observa por el oscurecimiento del producto. Con todas las concetraciones, la hidroquinona se vuelve inestable y se oscurece al ponerse en contacto con el aire. Una vez oxidada, es más activa y debe desecharse.

En las formulaciones de hidroquinona que necesitan prescripción médica se ha tratado de aumentar el efecto añadiendo potenciadores de la penetración, como ácido glicólico, pantallas solares y tretinoína, como producto blanqueante complementario. Otras formulaciones que necesitan prescripción han añadido microesponjas para mejorar la penetración de hidroquinona en la piel y otros introducen el producto en un recipiente especial con dispensador.

II.2. Mequinol

El mequinol es el último blanqueante de la piel que ha sido autorizado en los Estados Unidos. También ha recibido la aprobación en Europa. Químicamente se conoce como 4-hidroxianisol, metoxifenol, monometil éter de hidroquinona y p-hidroxianisol. Se distribuye en Estados Unidos en una concentración del 2% y se commercializa como blanqueante de la piel que necesita receta en combinación con tretinoína al 0,01% como potenciador de la penetración y Vitamina C, en forma de ácido ascórbico y palmitato de ascorbilo, para aumentar el aclaramiento de la piel. Estos compuestos activos se disuelven en alcohol etílico. El mecanismo exacto de la acción blanqueante de la piel de mequinol es desconocido; sin embargo, es un sustrato de la tirosinasa, así que podría ser un inhibidor competitivo de la formación de los precursores de la melanina. Por esto no daña a los melanocitos, a diferencia de la hidroquinona.

II.3. Tretinoína

La tretinoína tópica sola y en combinación con hidroquinona para el tratamiento de la hiperpigmentación necesita prescripción médica. Ejerce un efecto sobre la pigmentación de la piel disminuyendo las manchas y el lentigo[2]. La despigmentación asociada con el fotoenvejecimiento se debe a la agrupación irregular y a la activación de los melanocitos[3], pero se ha demostrado histológicamente que los retinoides pueden invertir esta alteración[4]. Aunque el efecto de la tretinoína tópica es más drástico, el retinol tópico ejerce efectos similares como cosmecéutico.

II.4. Ácido azelaico

El ácido azelaico se distribuye actualmente en forma de gel al 15% y esta aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento de la rosácea. Es un ácido dicarboxílico de 9 carbonos que se obtiene del cultivo de *Pityrosporum ovale* y es una alternativa de tratamiento para individuos alérgicos a la hidroquinona. Aunque su eficacia blanqueante es limitada, varios estudios de gran tamaño en una población con diversidad étnica han comparado su eficacia con la de hidroquinona[5,6]. Interfiere con la actividad tirosinasa, pero también puede afectar a la síntesis del ADN. Parece tener especificidad por los melanocitos anormales y, por esta razón, se usa para impedir la progresión desde lentigo maligno a melanoma.

II.5. Otros productos blanqueantes de la piel

Hay algunos blanqueantes de la piel que no pueden venderse sin receta en los Estados Unidos. El 4-isopropilcatecol es un inhibidor potente de la tirosinasa que fue estudiado en los años setenta[7]. El N-acetil-4-S-cistalminilfenol (NA-CAP) es una tioeter-amina fenólica que afecta a la tirosinasa. Es ligeramente menos irritante que la hidroquinona[8]. Un compuesto blanqueante, conocido como 4-N-burilresorcinol, está aprobado en Japón para el tratamiento del melasma, pero no en Estados Unidos. Normalmente, se usa para tratar la hiperpigmentación postinflamatoria después de la terapia con láser en pacientes con melasma.

III. COMPUESTOS TÓPICOS PARA TRATAR LA HIPERPIGMENTACIÓN QUE SE VENDEN SIN RECETA MÉDICA

Existe una gran variedad de compuestos tópicos para tratar la hiperpigmentación que se usan en cosmecéutica y cosmética. Ninguno de éstos es tan eficaz como la hidroquinona, pero se consideran seguros en Estados Unidos y en todo el mundo.

III.1. Ácido ascórbico

El ácido ascórbico, también conocido como Vitamina C, es uno de los compuestos que se usa para el tratamiento de la hiperpigmentación. Interrumpe la melanogénesis, interactuando con los iones de cobre, reduciendo la dopaquinona y bloqueando la oxidación del ácido dihidroquinindol-2-carboxilo[9]. El ácido ascórbico es antioxidante, se oxida rápidamente

Congresos

12, 13 y 14 de abril

Sevilla 2012

XI CURSO INTERNACIONAL AVANCES en DERMATOLOGÍA

Coordinador: Prof. Francisco Camacho

Hotel Barceló Renacimiento

Centro de Convenciones Gran Sevilla

Sevilla

JUEVES 12 DE ABRIL

AVANCES EN INMUNOLOGÍA Y BIOLOGÍA MOLECULAR I
Jouni J. Uitto

AVANCES EN INMUNOLOGÍA Y BIOLOGÍA MOLECULAR II
Jouni J. Uitto

AVANCES EN DERMATOPATOLOGÍA I
Heinz Kutzner

AVANCES EN DERMATOPATOLOGÍA II
Heinz Kutzner

VIERNES 13 DE ABRIL

AVANCES EN DERMATOLOGÍA COSMÉTICA I
C. William Hanke

AVANCES EN DERMATOLOGÍA COSMÉTICA II
C. William Hanke

AVANCES EN CLÍNICA DERMATOLÓGICA I
Frank C. Powell

AVANCES EN CLÍNICA DERMATOLÓGICA II
Frank C. Powell

SYMPOSIUM SATÉLITE GALDERMA
Anatomía Facial aplicada al tratamiento de toxina botulínica y ácido hialurónico

AVANCES EN DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA I
Carlo Gelmetti

AVANCES EN DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA II
Carlo Gelmetti

SÁBADO 14 DE ABRIL

AVANCES EN TRICOLOGIA I
Valerie A. Randall

AVANCES EN TRICOLOGÍA II
Valerie A. Randall

AVANCES EN DERMATOLOGÍA QUIRÚRGICA I
Alina Fratila

AVANCES EN DERMATOLOGÍA QUIRÚRGICA II
Alina Fratila

COMITÉ CIENTÍFICO

Prof. Julián Conejo-Mir • Prof. José Carlos Moreno •Prof. Salvio Serrano Ortega

PONENTES INTERNACIONALES

C. William Hanke (United States) • Valerie Anne Randall (England) • Alina Fratila (Germany) • Carlo Gelmetti (Italy) • Heinz Hutzner (Germany) Frank C. Powell (Ireland) • Jouni J. Uitto (United States)

SECRETARIA DE LA COORDINACIÓN CIENTÍFICA

Rosa Garrudo Carabias

PONENTES NACIONALES

Miguel Aizpún Ponzán • Victor Alegre de Miguel • Agustín Alomar Muntañola • José Carlos Armario Hita • Eulalia Baselga Torres José Bernabeu Wittel • Isabel Bielsa Marsol • Ricardo Bosch García • Lola Bou Camps • Agustín Buendía Eisman • Joaquín Calap Calatayud Alejandro Camps Fresneda • José Luis Cisneros Vela • Dolores Conejo-Mir • Julián Conejo-Mir • Vicente Crespo Erchiga • Esteban Daudén Tello Jerónimo Escudero Ordóñez • Agustín España Alonso • Teresa Estrach Panella • Isabel Febrer Bosch • Virginia Fernández Redondo Carlos Ferrándiz Foraster • Lara Ferrándiz Pulido • Juan Ferrando Barberá • Eduardo Fonseca Capdevila • Juan Ramón Garcés Gatnau Begoña García Bravo • Amaro García Díez • María José García Hernández • Vicente García-Patos Briones • Ricardo González Cámpora Ramón Grimalt Santacana • Aurora Guerra Tapia • Carlos Guillén Barona • Mª Teresa Gutiérrez Salmerón • Enrique Herrera Ceballos Pedro Jaén Olasolo • Rafael Jiménez Puya • Pablo Lázaro Ochaita • Mario Lecha Carralero • Rosa Martí Laborda • José Mª Mascaró Ballester José Manuel Mascaró Galy • José Mazuecos Blanca • Manuel Moragón • José Carlos Moreno Giménez • David Moreno Ramírez Ramón Naranjo Sintes • Rosa Ortega del Olmo • Manuel Perea Cejudo • Jorge Peyri Rey • Luis Puig Sanz • Ramón María Pujol Vallverdú Pedro Redondo Bellón • Luis Requena Caballero • Juan José Ríos Martín • Antonio Rodríguez Pichardo • Manuel Angel Rodríguez Prieto José Mª Rojo García • Miguel A. Romero Cabrera • Andrés Ruiz de Casas • Ricardo Ruiz Rodríguez • Francisco Russo de la Torre Ginés Sánchez Hurtado • Evaristo Sánchez Yus • Paloma Sánchez-Pedreño Guillén • Onofre Sanmartín Jiménez • Cristina Serrano Falcón Salvio Serrano Ortega • Jorge Soto de Delás • José Terencio de las Aguas • Jaime Toribio Pérez • Antonio Torrelo Fernández • Pablo Umbert Millet Pablo Unamuno Pérez • Hugo Vázquez Veiga • Antonio Vilalta Solsona • Juan José Vilata Corell

INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES

www.grupoaulamedica.com

XIavancesendermatologia@grupoaulamedica.com

Telf.: 91 357 66 09 • Fax: 91 357 65 21

aulamédica®
formación en salud

1987 - 2012

25 años

“Hemos dedicado toda una vida a crear en AULA MÉDICA® la imagen de servicio a la Formación Médica Continuada en el más amplio concepto formal, y donde si un parámetro puede definir nuestra ya longeva actividad ha sido: la apuesta decidida por la calidad y la independencia en pro de la salud.”

Paseo del Pintor Rosales, 26
28008 Madrid
Tel.: 91 357 66 09 - Fax: 91 357 65 21
www.grupoaulamedica.com

cuando se expone al aire y tiene una estabilidad limitada. Las altas concentraciones de ácido ascórbico deben ser usadas con precaución porque su pH bajo puede ser irritante para la piel.

III.2. Extractos de regaliz

Los extractos de regaliz se usan como anti-inflamatorios tópicos para disminuir la rojez y la hiperpigmentación. Los compuestos activos se conocen como liquiritina e isoliquiritina y son glucósidos que contienen flavonoides[10]. La liquiritina consigue aclarar la piel mediante dispersión de la melanina. Para ver algún resultado debe aplicarse en la piel una dosis de un gramo al día durante 4 semanas. No irrita la piel.

III.3. Ácido alfa-lipoico

El ácido alfa-lipoico se encuentra en una gran variedad de cosmecéuticos antienvejecimiento y actúa como antioxidante, pero también tiene propiedades blanqueantes. Es un derivado disulfuro del ácido octanoico que inhibe a la tirosinasa. Sin embargo, es una molécula grande y su penetración cutánea hasta el nivel de los melanocitos es difícil.

III.4. Ácido kójico

El ácido kójico, químicamente conocido como 5-hidroximetil-4H-pirano-4-uno, es uno de los cosmecéuticos blanqueantes de la piel más populares y se encuentra en numerosas cremas cosméticas distribuidas por todo el mundo. Es un derivado hidrófilo fúngico que se obtiene de algunas especies de *Aspergillus* y *Penicillium*. Es el compuesto más popular empleado en oriente para el tratamiento del melasma[11]. Algunos estudios indican que el ácido kójico es equivalente a la hidroquinona en la capacidad para reducir la pigmentación[12]. La actividad de ácido kójico se debe a su capacidad inhibir la actividad tirosinasa por unión al cobre.

III.5. Aloesina

La aloesina es una glucoproteína de "peso molecular bajo" que se obtiene de la planta del aloe vera. Este compuesto es una hidroximetilcromona natural que actúa inhibiendo a la tirosinasa por inhibición competitiva por el sitio de oxidación de la DOPA[3,14]. A contrario que la hidroquinona, la aleosina no provoca citotoxidad celular, pero tiene una capacidad limitada de penetrar en la piel debido a su naturaleza hidrófila. A veces, se mezcla con arbutina, el siguiente tema de discusión, para aumentar la capacidad de aclarar la piel.

III.6. Arbutina

La arbutina se obtiene de las hojas de la planta *Vaccinium vitis-idaea* y de otras similares. Es un gluconopiranósido natural que reduce la actividad tirosinasa sin afectar a la expresión del ARN mensajero. También inhibe la maduración de los melanosomas. Arbutina no es tóxica para los melanocitos y se usa en Japón en una variedad compuestos blanqueantes en concentraciones del 3%. Las concentraciones más altas son más eficaces que las menores, pero paradójicamente puede producir oscurecimiento de los pigmentos de la piel.

REFERENCIAS

1. Halder RM, Richards GM. Management of dischromias in ethnic skin. *Dermatol Ther* 2004; 17: 151-7.
2. Weinstein GD, Nigra TP, Pochi PE et al. Topical tretinoin for treatment of photodamaged skin. *Arch Dermatol* 1991; 127: 659-65.
3. Gilchrest BA, Blog FB, Szabo G. Effects of aging and chronic sun exposure on melanocytes in human skin. *J Invest Dermatol* 1979; 73: 141-3.
4. Bhawan J, Serva AG, Nehal K et al. Effects of tretinoin on photodamaged skin a histologic study. *Arch Dermatol* 1991; 127: 666-72.
5. Fitton A, Goa KL. Azelaic acid: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and hyperpigmentary skin disorders. *Drugs* 1991; 5: 780-98.
6. Balina LM, Graupe K. The treatment of melasma. 20% azelaic acid *versus* 4% hydroquinone cream. *Int J Dermatol* 1991; 30: 893-5.
7. Bleehen SS. The treatment of hypermelanosis with 4-isopropylcatechol. *Br J Dermatol* 1976; 94: 687-94.
8. Jimbow K. N-acetyl-4-S-cystalminylphenol as a new type of depigmenting agent for the melanoderma of patients with melasma. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1528-34.
9. Espinal-Perez LE, Moncada B, Castanedo-Cazares JP. A double blind randomized trial of 5% ascorbic acid *vs* 4% hydroquinone in melasma. *Int J Dermatol* 2004; 43: 604-7.
10. Amer M, Metwalli M. Topical Liquiritin improves melasma. *Int J Dermatol* 2000; 39: 299-301.
11. Lim JT. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Derm Surg* 1999; 25: 282-4.
12. García A, Fulton JE Jr. The combination of glycolic acid and hydroquinone or kojic acid for the treatment of melasma and related conditions. *Dermatol Surg* 1996; 22: 443-7.
13. Choi S, Lee SK, Kim JE et al. Aloesin inhibits hyperpigmentation induced by UV radiation. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 513-5.
14. Jones K, Hughes J, Hong M et al. Modulation of melanogenesis by aloesin: a competitive inhibitor of tyrosinase. *Pigment Cell Res* 2002; 15: 335-40.
15. Hori I, Nihei K, Kubo I. Structural criteria for depigmenting mechanism of arbutin. *Phytother Res* 2004; 18: 469-75.

Retinoides

E. CASAS DE LA ASUNCIÓN[1], J. C. MORENO GIMÉNEZ[2]

[1]MIR 3 DERMATOLOGÍA MQ Y VENEREOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA. CÓRDOBA.
[2]JEFE SERVICIO DERMATOLOGÍA. H. U. REINA SOFÍA. CÓRDOBA.

Resumen: Los retinoides son moléculas derivadas de la vitamina A que se caracterizan por realizar actividades biológicas que resultan de la activación de receptores específicos en el núcleo celular, sin tener que presentar analogía estructural con aquélla.
La síntesis del retinol, retinaldehído y ácido retinoico a mitad del siglo pasado supuso un gran acontecimiento y abrió un amplio campo de estudio. Años más tarde comenzó a describirse la estructura del receptor nuclear para el ácido retinoico, la molécula efectora de la vía de la vitamina A.
Mediante la modificación de la molécula de retinol, se consiguen sintetizar nuevos retinoides con un mejor perfil de seguridad manteniendo los beneficios del ácido retinoico. En función del momento de aparición los retinoides se clasifican en generaciones.
Aunque no existe una definición clara y consensuada del término cosmecéutico podemos concluir que para que un principio activo sea considerado como tal debe cumplir varios requisitos: llevar a cabo algún tipo de modificación a nivel cutáneo y no ser reconocido como un fármaco. Los retinoides que cumplen estas premisas son retinol, retinaldehído, los retinil-ésteres y los oxoretinoides. Tretinoína, isotretinoína, tazaroteno y adapaleno quedan, por tanto, fuera del grupo de los cosmecéuticos.
El fotoenvejecimiento es la indicación fundamental dentro de los retinoides cosmecéuticos. El único que parece tener buenos resultados en el tratamiento de este tipo de piel es el retinaldehído. El arsenal con el que contamos se amplía si decidimos contar con los retinoides tópicos de obligada prescripción.

Palabras clave: Retinoides. Cosmecéuticos. Fotoenvejecimiento.

Monogr Dermatol 2012; 25: 14-19
DOI:10.4463/MD.2012.25.1.5005

RETINOIDS

Abstract: *Retinoids are vitamin A-derived molecules characterized by playing biological activities that result in the activation of specific receptors within the cell nucleus, although not having a structural analogy with vitamin A.*
The synthesis of retinol, retinaldehyde, and retinoic acid by the mid of the 20th century was a great event and gave rise to an extent study field. Later on, the structure of the nuclear receptor of retinoic acid was described, which is the effector molecule of the vitamin A pathway.
By modifying the retinol molecule, new retinoids are synthesized with better safety profiles while maintaining the benefits of retinoic acid. Retinoids are classified into generations according to the time they are placed on the market.
Although a clear and consensus definition does not exist for the term cosmeceutical, we may conclude that an active ingredient must fulfill the following requisites in order to be considered as such: to exert some sort of modification at a cutaneous level and not being recognized as a drug. The retinoids fulfilling these premises are retinol, retinaldehyde, retinyl-esters, and oxoretinoids. Tretinoin, isotretinoin, tazaroten, and adapalene are excluded from the group of cosmeceuticals.
Photo-aging is the main indication for the cosmeceutical retinoids. The only one showing good results in the treatment of photo-aged skin is retinaldehyde. The armamentarium is increased if we consider prescription topical retinoids.

Key words: *Retinoids. Cosmeceuticals. Photo-aging.*

Monogr Dermatol 2012; 25: 14-19
DOI:10.4463/MD.2012.25.1.5005

I. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Es muy probable que el primer déficit nutricional del que se tengan noticias sea el de vitamina A, a través de una de las patologías que produce, la ceguera nocturna. Se tiene conocimiento de ella más allá del año 1500 aC, en el antiguo Egipto, donde se trataba con éxito mediante la ingesta de hígado.

En el siglo pasado, en 1906, diversas investigaciones[1] sobre ganado pusieron de manifiesto la existencia de otros factores además de carbohidratos, proteínas y grasas, que eran necesarios para mantener la salud. Uno de estos factores fue descubierto entre 1912 y 1914 por McCollum y Davis. Paralelamente, en 1913, Mendel y Osborne hallaron un factor liposuble en la mantequilla. Lo denominaron factor liposoluble A (vitamina A) basándose en el reciente descubrimiento del factor hidrosoluble B[2].

Entre 1945 y 1947 se sintetizaron las distintas formas de la vitamina A: ácido, aldehído y alcohol[3,4].

Los retinoides han sido estudiados ampliamente desde hace más de 60 años[5,6]. Sporn y Roberts, en 1985, los definieron como *"sustancias que constituyen un grupo de compuestos, capaces de producir respuestas biológicas por conjugación a un determinado tipo de receptores activadores, cuyos ligandos clásicos serían el retinol-vitamina A y/o el ácido retinoico"*[7].

Las formulaciones tópicas de los retinoides se vienen usando desde hace más de 50 años. Stüttgen y Krause[8], en 1959, sugirieron que el retinol y el retinil-palmitato, efectivos por vía oral para el tratamiento de ciertas dermatosis, deberían actuar a través de un efector ácido ya que carecían de efecto al ser aplicadas sobre la piel.

Una década más tarde, Kligman y cols.[9] informan de la utilidad de la tretinoína tópica en el tratamiento del acné para, años más tarde, hacerlo para la ictiosis, enfermedad de Darier, psoriasis, liquen plano, lesiones precancerosas y cáncer cutáneo no melanoma. Posteriormente han ido estableciéndose otras indicaciones para los retinoides tópicos de las que cabe destacar la utilidad de tretinoína y tazaroteno en pacientes con fotoenvejecimiento tras las observaciones de Cordero en 1983[10] y las pioneras investigaciones de L. H. Kligman[11] y A.M. Kligman[12].

II. CLASIFICACIÓN DE LOS RETINOIDES

Los retinoides usados en formulación tópica pueden clasificarse según la capacidad de ser sintetizados de forma natural por las células del organismo o por la presencia de los mismos en el medio ambiente. Así los clasificaremos en derivados naturales o sintéticos (tabla I). Por otro lado, si nos basamos en sus características estructurales y en el momento de su introducción, los clasificaremos en generaciones (tabla II).

Tabla I. Retinoides naturales y sintéticos

Natural	Sintético
Retinol	Tazaroteno
Retinil-palmitato	Adapaleno
Retinil-acetato	
Retinaldehído	
Tretinoína	
Isotretinoína	
Alitretinoína	

Tabla II. Clasificación de los retinoides

Generación	Miembros
Primera generación (no aromáticos)	Retinol (todo-*trans*-retinol) Retinaldehído Tretinoína (todo-*trans*-ácido retinoico) Isotretinoína (13-*cis*-ácido retinoico) Alitretinoína (9-*cis*-ácido retinoico)
Segunda generación (monoaromáticos)	Etretinato Acitretino
Tercera generación (poliaromáticos)	Adapaleno Tazaroteno Bexaroteno
Nuevos retinoides	Seletinoide G Arotinoide Etretino

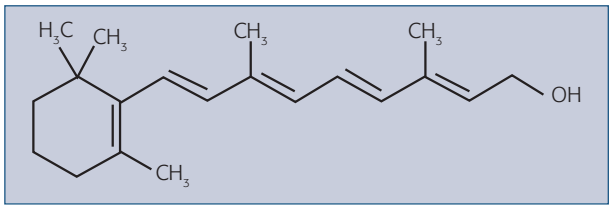


Figura 1. *Estructura química del retinol.*

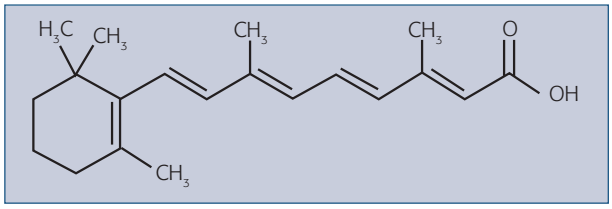


Figura 2. *Estructura química del ácido retinoico (tretinoína).*

La vitamina A (retinol) no puede ser sintetizada por el organismo. Los retinil-ésteres y los β-carotenos son las fuentes externas a través de las cuales se consigue obtener la citada vitamina. El retinol es una molécula formada por un anillo ciclohexenilo, una cadena lateral con cuatro dobles enlaces (todos ellos en configuración *trans)* y un grupo final alcohol; de ahí el nombre de todo-*trans* retinol (fig. 1). La oxidación secuencial de esta molécula da lugar, en un primer paso, al retinaldehído y, posteriormente, al ácido retinoico todo-*trans* (tretinoína), que presenta la misma estructura que el retinol diferenciándose en el grupo final que es un ácido carboxílico (fig. 2). La modificación de cada una de las partes de la molécula de retinol da lugar a los compuestos que conocemos hoy día, algunos de los cuales, si bien no presentan una estructura análoga a la vitamina A, sí tienen una actividad biológica similar.

De todos estos compuestos de uso tópico quedan encuadrados dentro de los cosmecéuticos los retinil-ésteres, retinol, retinaldehído y los oxoretinoides (obtenidos a partir del catabolismo de los otros tres compuestos)[13,14].

III. MECANISMO DE ACCIÓN

Los retinoides tópicos se usan con frecuencia en el tratamiento de ciertas patologías como acné, psoriasis y fotoenve-

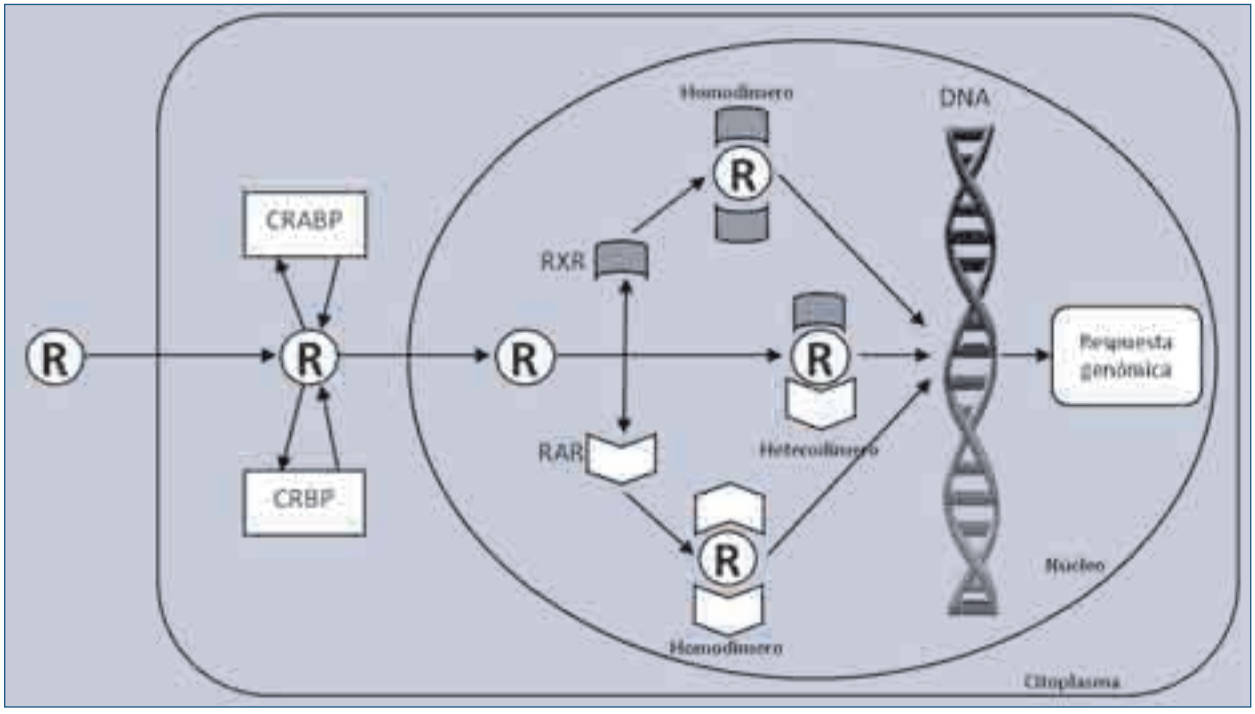


Figura 3. *Mecanismo celular de la acción de los retinoides. La molécula del retinoide (R) difunde a través de la membrana de la célula para entrar en el citoplasma. Se une a CRBP o CRABP (que influye en la biodisponibilidad) y pasa al interior del núcleo. Aquí R se une a RAR y/o RXR que acutarán como homo/heterodímero uniéndose a zonas específicas del DNA (elementos de respuesta de retinoides) en los genes promotores para modular la transcripción de mRNA y, con ella, las funciones celulares.*

jecimiento, gracias a sus propiedades en la regulación de proliferación y diferenciación de células epiteliales.

Las moléculas de retinoide son lipofílicas y penetran a través de la membrana de la célula por endocitosis no mediada por receptor[15]. Una vez en el citoplasma se produce la conversión a ácido retinoico (tretinoína) con la asistencia de la proteína fijadora de retinol celular (CRBP-I) para su paso al núcleo a través de la unión a la proteína fijadora de ácido retinoico celular (CRABP-II) (predominante en piel humana)[16]. CRBP y CRABP influyen directamente en la biodisponibilidad de los retinoides[15]. Una vez en el núcleo celular la molécula de retinoide se une a los receptores de ácido retinoico (RAR) y/o a los receptos X de retinoide (RXR) para formar un homo o heterodímero. El complejo formado actúa como un factor de transcripción dependiente de ligando que se une a una determinada zona del DNA (elementos de respuesta a ácido retinoico —RARE—) modulando la transcripción de genes de lo que se derivan las funciones de los retinoides[17] (fig. 3).

Con el descubrimiento de los receptores nucleares para los retinoides se consiguió aumentar el conocimiento de las acciones que son capaces de llevar a cabo. Como se ha comentado existen dos familias de receptores nucleares: RAR y RXR, en cada una se han identificado tres isotipos –α, β, γ-[18-23]. El ligando clásico de los receptores RAR es el ácido retinoico (aunque reconoce a todos sus isómeros naturales) mientras que el único retinoide que se une a receptores RXR es el ácido 9-*cis*-retinoico.

Tanto RARs como RXRs están presentes en la piel humana. RARγ y RXRα son los isómeros más frecuentes, representando ambos el 90% de RAR y RXR presentes en piel. De ahí que el heterodímero formado por RXRα y RARγ sea el más frecuente y resulte clave en el desencadenamiento de las funciones de los retinoides en piel[24]. De hecho su señalización parece estar implicada en el aumento de la producción de procolágeno, aumentando la formación de colágeno tipo I y III e inhibiendo las metaloproteinasas de la matriz[25,26].

III.1. Acciones genómicas de los retinoides

Estas funciones son las que se derivan de la unión del retinoide a CRABP, transporte al núcleo y posterior unión al receptor nuclear que enlaza con RARE en el DNA nuclear, modulando la transcripción de genes específicos. Estas acciones incluyen la prevención de la activación de las metaloproteinasas, del estrés oxidativo y la regeneración de la matriz extracelular. Inhiben la diferenciación queratinocítica y estimulan la hiperplasia epidérmica[13].

III.2. Acciones no genómicas de los retinoides

Estas funciones son independientes de la unión del retinoide a sus receptores específicos en el núcleo celular. Las más importantes son:

- *Filtro ultravioleta.* Algunos estudios parecen apuntar hacia la posibilidad de que algunos retinoides, en virtud a la presencia de dobles enlaces en su cadena lateral, pudieran presentar propiedades fotoprotectoras. Por ejemplo el retinil-palmitato 2% sería tan eficiente como un filtro SPF 20 a la hora de prevenir el eritema inducido por UVB y la formación de dímeros de timidina[27].
- *Actividad antibacteriana.* El retinaldehído 0,05% se presenta como el único retinoide con esta capacidad gracias a la alta reactividad de su grupo aldehído en la cadena lateral isoprenoica[28].

- *Antioxidante.* Sólo algún estudio *in vitro*[29] apunta hacia la posible actividad antioxidante del retinaldehído 0,05%. Sin embargo no existen estudios controlados ni evidencia clínica que apoye esta supuesta capacidad.
- *Actividad sobre la pigmentación.* Tretinoína se ha usado con éxito junto a hidroquinona como agente despigmentante[13]. Se han publuicado éxitos con retinol 10% junto a hidroquinona aunque en pequeños estudios no controlados[30].

IV. RETINOIDES TÓPICOS Y FOTOENVEJECIMIENTO: EVIDENCIA CIENTÍFICA

El fotoenvejecimiento se define por la presentación de arrugas finas y gruesas, textura rugosa y pigmentación irregular de la piel, en zonas de influencia lumínica.

La radiación ultravioleta tiene un protagonismo muy destacado en el envejecimiento prematuro. Sin embargo este proceso depende también de toda una serie de determinantes genéticos (factores intrínsecos) que se suman a la influencia de factores ambientales (fatores extrínsecos).

En un intento de condensar todos los aspectos que conciernen a la fragilidad cutánea y a la insuficiente protección de la piel anciana nace el término "dermatoporosis"[31], que comprende:

- Características morfológicas (púrpura senil, atrofia cutánea).
- Anormalidades funcionales debido a la fragilidad cutánea (laceraciones, retraso cicatrización de heridas, sangrado subcutáneo con formación de hematomas).
- Características histológicas específicas.

Los mecanismos del daño cutáneo fotoinducido no han sido completamente aclarados. Sin embargo se conoce el papel de los cambios inducidos por la radiación UV en el DNA nuclear y mitocondrial y la generación de especies reactivas del oxígeno. Se ha demostrado que tanto factores cronológicos como estresantes externos (radiación UV, tabaco) interactúan a nivel molecular para acelerar el proceso natural de envejecimiento. Las metaloproteinasas de la matriz median el estrés oxidativo generado por la radiación UV en piel humana. El aumento de su expresión tiene como resultado la disminución de la síntesis de colágeno dérmico y el daño del tejido conectivo, lo que se corresponde con una piel envejecida.

La aplicación de ciertos retinoides tópicos aporta beneficios a este tipo de piel envejecida. Actualmente, los dos únicos principios activos que poseen la indicación para tratamiento de piel fotoenvejecida son tretinoína y tazaroteno, sin embargo, existen datos que apoyan la aplicación de otros retinoides en estos casos. A continuación se comenta la evidencia existente para los retinoides más importantes, en el campo del fotoenvejecimiento.

IV.1. Tretinoína

Es el retinoide en el que se ha investigado más ampliamente su eficacia y seguridad. Desde 1986, tras los trabajos de Kligman y cols.[11,12,32], se han publicado más de 20 estudios randomizados con el uso tópico de tretinoína en piel fotoenvejecida, ya sean controlados con placebo o con el tratamiento de referencia.

Parece una buena estrategia terapéutica realizar tratamiento con concentraciones de 0,05% una vez al día durante un año y, posteriormente, o bien disminuir la concentración de la preparación, o bien incrementar el intervalo de aplicación[33]. Algunos estudios bien diseñados proponen aplicar desde un principio concentraciones de 0,02%[34]-0,025% que resultan efectivas y bien toleradas. Es cuestionable el uso de concentraciones de 0,01% e inferiores, por no aportar beneficios[35].

La teratogenicidad es un efecto adverso muy importante a tener en cuenta a la hora de manejar un retinoide sistémico. Sin embargo cuando manejamos una formulación tópica se debe advertir a las mujeres en edad gestacional (o ya gestantes) de esta eventualidad, pero las conclusiones extraídas de diversos estudios no fundamentan esta actitud al no haberse detectado efectos teratógenos en embarazadas en tratamiento con retinoides tópicos[36,37].

IV.2. Isotretinoína

Ensayos clínicos controlados apoyan la eficacia de isotretinoína 0,05%, 0,1%[38,39,40] e incluso 0,5%[41], ésta última junto a fotoprotección, en el tratamiento del envejecimiento cutáneo con un buen perfil de tolerancia.

IV.3. Tazaroteno

Como se ha indicado anteriormente es un retinoide de reciente síntesis, de tercera generación, acetilénico, conocido por estar indicado en acné y psoriasis. Su nombre químico es etil 6-[2-(4,4-dimetiltiocroman-6-il) etinil] nicotinato (fig. 4). Es un profármaco que es rápidamente metabolizado a su forma activa, el ácido tazaroténico. Presenta un perfil de activación de receptores RAR y RXR diferente al del ácido retinoico con afinidad por RAR-β y RAR-γ pero no hacia RXR[42].

Su manejo en fotoenvejecimiento es similar al de la tretinoína. Apoyado en diversos trabajos controlados se recomienda aplicar diariamente durante un periodo largo de tiempo en concentraciones de 0,1%. Si bien su efecto aparece más rápidamente que con tretinoína, ambos fármacos obtienen resultados similares pasados los seis primeros meses pero con mayores efectos adversos con concentraciones más altas de tazaroteno[43-45].

Tazaroteno 0,1% gel se perfila como un fármaco práctico a la hora de reducir las arrugas finas, mejorar la hidratación y corregir la atrofia cutánea y la atipia queratinocítica[46].

IV.4. Adapaleno

Retinoide sintético de tercera generación (fig. 5) con perfil de unión selectivo hacia RAR β/γ. Produce mucha menor irritación

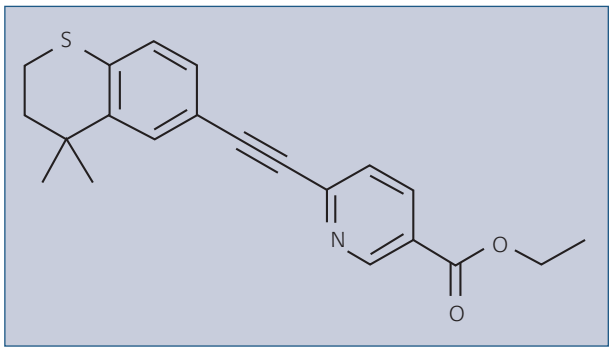


Figura 4. *Estructura química del tazaroteno.*

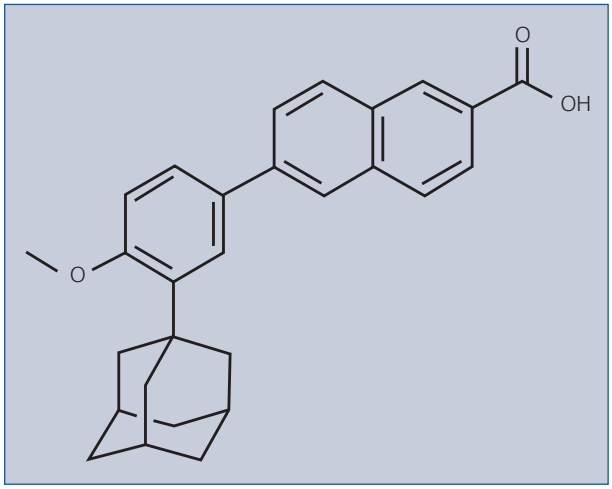


Figura 5. *Estructura química del adapaleno.*

cutánea que otros retinoides clásicos[47]. Apenas hay trabajos sobre su eficacia en fotoenvejecimiento aunque muestra una actividad significativa en arrugas y otros integrantes del cuadro[48].

Constituye una opción de segunda línea válida en el tratamiento de pacientes con piel fotoenvejecida intolerantes a tratamientos con retinoides convencionales. Sin embargo son necesarios estudios mayores para poder sustentar esta afirmación.

Los retinoides descritos anteriormente deben ser prescritos por un facultativo al estar considerados como fármacos; pero existen otros productos útiles en fotoenvejecimiento por realizar alguna modificación a nivel cutáneo y que no están registrados como drogas por lo que no precisan de prescripción. Estos principios activos son los considerados como cosmecéuticos[13].

IV.5. Retinaldehído

Es el precursor natural del ácido retinoico. De su metabolización surgen grandes cantidades de retinol y retinil-ésteres mientras que, por oxidación, aparece una pequeña proporción de ácido retinoico. No se une a receptores nucleares y tiene la capacidad de ir liberando progresivamente pequeñas cantidades de retinoico, lo que previene del exceso de éste en la piel, disminuyendo la incidencia de reacciones adversas[49]. A pesar de este mecanismo, el retinaldehído produce una mejora significativa en las arrugas finas y gruesas cuando es usado en concentraciones de 0,05%[50,51].

Retinaldehído presenta actividad antibacteriana frente a *P. acnes* y *Staphylococcus* spp gracias a la reactividad de su molécula, propiedades que obtiene del grupo aldehído[28].

Retinaldehído es un agente tópico que se ha mostrado eficaz a la concentración de 0,05% en el tratamiento de la piel envejecida de forma natural o inducida por la luz, con muy buena tolerancia incluso con concentraciones más elevadas a la señalada, lo que permite prolongar el tratamiento en el tiempo incluso en áreas sensibles[52].

IV.6. Retinol

El retinol ha sido incorporado a una gran cantidad de productos para el cuidado de la piel. Teóricamente debería ser útil para el tratamiento de patología cutánea al ser precursor del retinaldehído y del ácido retinoico. Ha demostrado promover cambios en la piel envejecida similares a los producidos por el ácido retinoico, con mínimos efectos adversos pero con una potencia 20 veces inferior a éste[53-55], probablemente por degradarse rápidamente a metabolitos inactivos.

IV.7. Retinil-ésteres

Han sido desarrollados para mejorar la estabilidad clínica del retinol y para usarse como agentes antiedad en virtud de los buenos resultados experimentales[56,57]. En este grupo se encuadran el retinil-palmitato, retinil-acetato y retinil-propionato. Éste último, aplicado a concentraciones de 0,15%, no ha demostrado mejora en un ensayo controlado respecto a placebo[57].

Retinil-palmitato parece presentar actividad de filtro UVB equivalente a SPF 20 en cuanto a la aparición de eritema y formación de dímeros de timidina[27].

V. EFECTOS ADVERSOS DE LOS RETINOIDES TÓPICOS

La dermatitis por retinoides es una reacción adversa frecuente al usar tretinoína o tazaroteno. Consiste en eritema, descamación, picor y quemazón en los lugares de aplicación de la preparación que suele aparecer dentro de las primeras semanas de tratamiento. Este tipo de reacción se cree es debida a la presencia de un radical carboxílico en el extremo de la molécula de retinoide.

Se puede tratar mediante la suspensión temporal del tratamiento y reinicio del mismo a menor concentración una vez solucionada la reacción, si ésta fue muy intensa. El cambio a una concentración menor puede ser suficiente en reacciones menores[58]. Otra estrategia aceptada consiste en añadir indometacina 3% o hidrocortisona 1% a la formulación para mitigar el efecto adverso[5].

Como ya hemos comentado, el efecto teratógeno, indudable en el uso sistémico, es más que dudoso cuando se emplea tópicamente.

A pesar de que los retinoides son una medida antienvejecimiento antigua, siguen siendo útiles, por lo que merece la pena su utilización tanto como medida única, como complementaria de otras terapias.

REFERENCIAS

1. Wolf G. The discovery of the visual function of vitamin A. *J Nutr* 2001; 131: 1647-50.
2. Rosenfeld L. Vitamine-vitamin. The early years of discovery. *Clin Chem* 1997; 43: 680-5.
3. Arens JF, Van Dorp DA. Synthesis of some compounds possessing vitamin A activity. *Nature* 1946; 157: 190.
4. Van Dorp DA, Arens JF. Synthesis of vitamin A aldehyde. *Nature* 1947; 159: 189.
5. Torras H. Retinoids in aging. *Clinics in Dermatology* 1996; 14: 207-15.
6. Torras H. Tratamiento médico del fotoenvejecimiento cutáneo. *Piel* 2002; 17: 449-53.
7. Sporn MB, Roberts AB, Roche N, Kagechika H, Shudo K. Mechanism of action of retinoids. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 756-63.
8. Stüttgen G, Krause J. Der Nachweis von trikummarkietten vitamin A ind en Schihten der Haut mach lokalen application. *Hautarzt* 1959; 10: 504-6.
9. Kligman A, Fulton JE Jr, Plewig G. Topical vitamin A acid in acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1969; 99: 469-76.
10. Cordero A. La vitamina A ácida en la piel senil. *Actual Ter Dermatol* 1983; 6: 49-54.

11. Kligman LH. Effects of all-trans-retinoic acid on the dermis of hairless mice. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 779-85.
12. Kligman AM, Grove GZ, Hirose R, Leyden JJ. Topical tretinoin for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 836-59.
13. Sorg O, Antille C, Kaya G, Saurat JH, Retinoids in cosmeceuticals. *Dermatol Therapy* 2006; 19: 289-96.
14. Darlenski R, Surber C, Fluhr JW. Topical retinoids in the management of photodamaged skin: from theory to evidence-based practical approach. *Br J Dermatol* 2010; 163: 1157-65.
15. Reichrath J, Lehmann B, Carlberg C, Varani J, Zouboulis CC. Vitamins as hormones. *Horm Metabg Res* 2007; 39: 71-84.
16. Elder JT, Astrom A, Pettersson U, Tavakkol A, Griffiths CE, Krust A, et al. Differential regulation of retinoic acid receptors and binding proteins in human skin. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 673-9.
17. Nagpal S, Saunders M, Kastner P, Durand B, Nakshatri H, Chambon P et al. Promoter context –and response element- dependent specificity of the transcriptional activation and modulating functions of retinoic acid receptors. *Cell* 1992; 70: 1007-19.
18. Chytil F, Stump DG. Cellular retinoic acid and retinol binding proteins. En: Saurat JH, Editor. Retinoids: 10 years on. Basel: Karger; 1991: pp. 38-45.
19. Benbrook D, Lernhardt E, Pfahl M. A new retinoic acid receptor identified from hepatocellular carcinoma. *Nature* 1988; 333: 669-73.
20. Brand NJ, Petrovich M, Krust A. Identificaton of a second human retinoic acid receptor. *Nature* 1988; 332: 850-3.
21. De Thé H, Dejean A. The retinoic acid receptors. En: Saurat JH, Editor. Retinoids: 10 years on. Basel: Karger; 1991: pp. 2-9.
22. Zelent A, Krust A, Petkovich M. Cloning of a murine alfa and beta retinoic acid receptor and a novel receptor gamma predominantly expressed in skin. *Nature* 1989; 339: 714-7.
23. Mangelsdorf DJ, Ong ES, Dyck JA. Nuclear receptor that identifies a novel retinoic acid response pathway. *Nature* 1990; 345: 224-6.
24. Antoniou C, Kosmadaki MG, Straigos AJ, Katsambas AD. Photoaging. Prevention and topical treatments. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11: 95-102.
25. Fisher GJ, Datta SC, Talwar HS, Wang ZQ, Varani J, Kang S et al. Molecular basis of sun-induced premature skin ageing and retinoid antagonism. *Nature* 1996; 379: 335-9.
26. Fisher GJ, Kang S, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan Y, Datta S et al. Mechanisms of photoaging and chronological sking aging. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1462-70.
27. Antille C, Tran C, Sorg O, Carraux P, Didierjean L, Saurat JH. Vitamina A exerts a photoprotective action in skin by absorbing UVB radiations. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1163-7.
28. Pechère M, Germanier L, Siegenthaler G, Pechère JC, Saurat JH. The antibacterial activity of topical retinoids: the case of retinaldehyde. *Dermatology* 2002; 205: 153-8.
29. Sorg O, Tran C, Saurat JH. Cutaneous vitamins A and E in the context of ultraviolet —or chemically— induce oxidative stress. *Skin Pharmacol* 2001; 14: 363-72.
30. Yoshimura K, Momosawa A, Aiba E, Sato K, Matsumoto D, Mitoma Y et al. Clinical trial of bleaching treatment with 10% all-trans retinol gel. *Dermatol Surg* 2003; 29: 155-60.
31. Kaya G, Saurat JH. Dermatoporosis: a chronic cutaneous insufficiency/fragility síndrome. Clinicopathological features, mechanisms, prevention and potential treatments. *Dermatology* 2007; 215: 284-94.
32. Kligman LH. Connective tissue photodamage in the hairless mouse is partially reversible. *J Invest Dermatol* 1987; 88: 12s-17s.
33. Kang S, Bergfeld W, Gottlieb AB, Hickman J, Humeniuk J, Kempers S et al. Long-term efficacy and safety of tretinoin emollient cream 0'05% in the treatment of photodamaged facial skin: a two-year, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6: 245-53.
34. Nyirady J, Bergfeld W, Ellis C, Levine N, Savin R, Shavin J et al. Tretinoin cream 0'02% for the treatment of photodamaged facial skin: a review of 2 double-blind clinical studies. *Cutis* 2001; 68: 135-42.
35. Olse EA, Katz HI, Levine N, Shupack J, Billys MM, Prawer S, et al. Tretinoin emollient cream: a new therapy for photodamaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 215-24.
36. Jick SS, Terris BZ, Jick H. First trimester topical tretinoin and congenital disorders. *Lancet* 1993; 341: 1181-2.
37. De Wals P, Blotch D, Calabro A, Calzolari E, Cornel MC, Johnson Z et al. Association between holoprosencephaly and exposure to topical retinoids: results of the EURO-CAT Survey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1991; 5: 445-7.
38. Armstrong RB, Lesiewicz J, Harvey G, Lee LF, Spoehr KT, Zultak M. Clinical panel assessment of photodamaged skin treated with isotretinoin using photographs. *Arch Dermatol* 1992; 128: 352-6.
39. Sendagorta E, Lesiewicz J, Armstrong RB. Topical isotretinoin for photodamaged skin. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: S15-18.
40. Maddin S, Lauharanta J, Agache P, Burrows L, Zultak M, Bulger L. Isotretinoin improves the appearance of photodamaged skin: results of a 36-week, multicenter, double-bind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 56-63.
41. Griffiths CE, Maddin S, Wiedow O, Marks R, Donald AE, Kahlon G. Treatment of photoaged skin with a cream containing 0.05% isotretinoin and sunscreens. *J Dermatol Treat* 2005; 16: 79-86.
42. Guerra A. Tazaroteno: un nuevo retinoide de uso tópico. *Actas Dermosifiliogr* 1999; 90: 71-78.
43. Phillips TJ, Gottlieb AB, Leyden JJ, Lowe NJ, Lew-Kaya DA, Sefton J et al. Efficacy of 0.1% tazarotene cream for the treatment of photodamage: a 12-month multicenter, randomized trial. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1486-93.
44. Phillip TJ. Tazarotene 0.1% cream for the treatment of photodamage. *Skin Therapy Lett* 2004; 9: 1-2.
45. Kang S, Krueger GG, Tanghetti EA, Lew-Kaya D, Sefton J, Walker PS et al. A multicenter, randomized, double-bind trial of tazarotene 0'1% cream in the treatment of photodamage. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 268-74.
46. Sefton J, Kligman AM, Kopper SC, Lue JC, Gibson JR. Photodamage pilot study: a double-bind, vehicle-controlled study to assess the efficacy and safety of tazarotene 0.1% gel. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 656-63.
47. Leyden J. Adapalene in clinical practice. *Cutis* 2001; 68: 7-9.
48. Kang S, Goldfarb M, Weiss J, Metz RD, Hamilton TA, Voorhees JJ et al. Assessment of adapalene gel for the treatment of actinic keratoses and lentiginises: A randomized trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 83-90.
49. Sass J, Didierjean I, Carraux P, Plum C, Nau H, Saurat JH. Metabolism of topical retinaldehyde and retinol by mouse skin in vivo: predominant formation of retinyl esters and identification of 14-hydroxy-4, 14-retro-retinol. *Exp Dermatol* 1996; 5: 267-71.
50. Diridollou S, Vienne MP, Alibert M, Aquilina C, Briant A, Dahan S et al. Efficacy of topical 0'05% retinaldehyde in skin aging by ultrasound and rheological techniques. *Dermatology* 1999; 199: 37-41.
51. Creidi P, Vienne MP, Ochonisky S, Lauze C, Turlier V, Lagarde JM et al. Profilometric evaluation of photodamage after topical retinaldehyde and retinoic acid treatment. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 960-5.
52. Babamiri K, Nassab R. Cosmeceuticals: the evidence behind the retinoids. *Aesthetic Surgery Journal* 2010; 30: 74-7.
53. Varani J, Warner RL, Gharaee-Kermani M, Phan SH, Kang S, Chung JH et al. Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 480-6.
54. Kang S, Duell EA, Fisher GJ, Datta SC, Wang ZQ, Reddy AP et al. Application of retinol to human skin *in vivo* induces epidermal hyperplasia and cellular retinoid binding proteins characteristic of retinoid acid but without measurable retinoic acid levels or irritation. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 549-56.
55. Fluhr JW, Vienne MP, Lauze C, Dupuy P, Gehring W, Gloor M. Tolerance profile of retinol, retinaldehyde and retinoic acid under maximized and long-term clinical conditions. *Dermatology* 1999; 199: 57-60.
56. Han HS, Kwon YJ, Park MS, Park SH, Cho SM, Rho YS et al. Efficacy validation of synthesized retinol derivatives *in vitro*: stability, toxicity, and activity. *Bioorg Med Chem* 2003; 11: 3839-45.
57. Green C, Orchard G, Cerio R, Hawk JL. A clinicopathological study of the effects of topical retinyl propionate cream in skin photoageing. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 162-7.
58. Mukherjee S, Date A, Patravale V, Korting HC, Roeder A, Weindl G. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging* 2006; 1: 327-48.

Antioxidantes

M. GÓMEZ FLORES, J. GARZA GÓMEZ, M. HERZ RUELAS

HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR. JOSÉ E. GONZÁLEZ". UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN. MONTERREY. NUEVO LEÓN. MÉXICO

Resumen: Múltiples teorías han sido propuestas para explicar el envejecimiento, siendo una de ellas la de los radicales libres que incrementan con la edad y causan daño oxidativo celular resultando en función alterada de órganos y tejidos[1].

El estrés oxidativo puede resultar de la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (EROs) y/o de la disminución de los mecanismos de defensa antioxidante (AO)[2].

La cubierta cutánea está expuesta a un ambiente prooxidativo que incluye luz ultravioleta, radiación, tabaquismo y contaminación[3]. La luz ultravioleta puede causar daño cromosómico a los telómeros e induce la producción de EROs, siendo un factor etiológico muy importante que incide en las dos principales causas del envejecimiento: el intrínseco genéticamente predeterminado y el extrínseco resultante de la exposición crónica al sol[4]. Se han identificado los efectos que producen sobre la pigmentación, vascularización, inmunosupresión y daño en la matriz extracelular por la inducción de las metaloproteinasas (MMPs) colagenasas, estromelisinas y gelatinasas.

Los mecanismos endógenos que la protegen contra esos agresores son: engrosamiento epidérmico, melanina, reparación de mutaciones del DNA mediante apoptosis, inhibidores tisulares de MMP y antioxidantes (AO).

La piel está equipada con AO enzimáticos y no enzimáticos; vitamina E, coenzima Q10, ascorbato y carotenoides son los principales ejemplos de estos últimos, mientras que las enzimas superóxido dismutasa, catalasa y peroxidasa de glutatión son los principales AO cutáneos[4].

Los AO remueven los RL generados durante el metabolismo tisular y la exposición a los agentes nocivos ya señalados y poseen además propiedades anticarcinogénicas[3].

Los principales cosmecéuticos con propiedades antioxidantes son:

1. Vitamina E o α-tocoferol es un AO liposoluble que no puede ser sintetizado por el ser humano, predomina en el estrato córneo y previene el daño inducido por la luz ultravioleta. Un estudio reciente propone que su aplicación tópica a concentraciones del 0,1 al 1% pueden ser efectivas para mejorar la protección AO de la barrera cutánea[5].
2. Vitamina C es un potente AO hidrosoluble que previene la formación de células de quemadura y eritema después de exposición a luz ultravioleta, aumenta la síntesis de colágena y de inhibidores de MMPs. Debido a su corta vida media, las preparaciones tópicas no penetran la barrera cutánea fácilmente, pero existen estudios clínicos controlados que demuestran mejoría de arrugas finas, telangiectasias, laxitud y pigmentación con el empleo de ácido l-ascórbico al 5%[5].
3. El efecto AO de otras vitaminas como la B_3 o niacinamida y la K, permanecen sin esclarecerse por completo.

Otros componentes que han demostrado eficacia cosmecéutica AO incluyen:

- Isoflavonas de soya.
- Polifenoles del Te verde[6].

Esta revisión expone los mecanismos de daño cutáneo por RL y los efectos de los AOs tópicos, con el fin de ofrecer al dermatólogo un panorama más amplio del beneficio que podemos obtener de su prescripción.

Palabras clave: Antioxidantes. Radicales libres. Cosmecéuticos.

Monogr Dermatol 2012; 25: 20-26

DOI:10.4463/MD.2012.25.1.5006

ANTIOXIDANTS

Abstract: *Multiple theories have been proposed to explain aging, being one of them free radicals that increase with age causing oxidative tissular damage resulting in an altered function of organs and tissues.*

Oxidative stress can result in overproduction of reactive oxygen species (ROS), and/or the reduction of antioxidant defense mechanisms (AO).

The skin is exposed to a pro-oxidative environment which includes ultraviolet light, radiation, smoking and contamination. Ultraviolet light can cause damage to telomeres besides inducing the production of ROS, thus being a very important factor that influences the two main causes of aging: the intrinsic genetically predetermined and the extrinsic resulting from chronic exposure. The effects produced on pigmentation, vascularization, immunosuppression and damage to the extracellular matrix have been identified due to the induction of collagenases metalloproteinases (MMPs), estromelisines and gelatinases.

The endogenous mechanisms that protect it against those aggressions are: epidermic thickening, melanin, DNA mutations repair through apoptosis, MMP tissular inhibitors and antioxidants (AO).

Skin is equipped with enzymatic and non-enzymatic AO; vitamin E, Q10 coenzyme, ascorbate and carotenoids are the main examples of these, though the enzymes dismutase superoxide, catalase and glutathione peroxidase are the main cutaneous AO.

AO remove free radicals generated during tissular metabolism and exposure to the nocive agents already addressed; also, they have anticarcinogenic properties.

The main cosmeceutics with antioxidant properties are:

1. *Vitamin C a potent hydrosoluble AO prevents formation of burned cells and erythema after ultraviolet light exposure, and increases collagen and MMPs inhibitors syntheses. Because of its short half-life, topical preparations do not penetrate cutaneous barrier easily, but some controlled clinical studies demonstrate improvement of fine lines, telangiectases, laxity and pigmentation with the usage of L-ascorbic acid 5% and*
2. *Vitamin E or α-tocopherol is a liposoluble AO that cannot be synthesized by humans, it predominates within the stratum corneum and prevents ultraviolet light damage. A recent study proposes that concentrations between 0.1% and 1% can be effective improving the skin barrier's AO protection.*
3. *The AO effect of other vitamins such as B_3 or niacinamide and K, isn't still completely clear.*

Other components that have demonstrated cosmeceutic AO efficacy include:

- *Soy isoflavones.*
- *Green tea polyphenols.*

This review explains the mechanisms of cutaneous damage by free radicals and the effects of topical AOs; with the intention to offer dermatologists a wider general view of the benefits that we can obtain with the prescription of these agents.

Key words: *Antioxidants. Free radicals. Cosmeceutics.*

Monogr Dermatol 2012; 25: 20-26
DOI:10.4463/MD.2012.25.1.5006

I. INTRODUCCIÓN

El envejecimiento comprende una serie de cambios fisiológicos que ocurren en los individuos, resultado del deterioro de las funciones y de la capacidad de las habilidades de adaptación.

Más de 300 teorías han sido propuestas para explicar este proceso, iniciando en 1957 con la de los Radicales Libres (RL) de Denham Harman y que ha recibido una creciente aceptación como explicación de las reacciones químicas básicas, y que considera la senescencia como un proceso común modificado por factores genéticos y ambientales, en el que son responsables los RL derivados del oxígeno del daño asociado a la edad a nivel celular y tisular, debido a su alta reactividad[7].

Las EROs, producto del metabolismo del oxígeno esencial en los organismos aeróbicos tienen como casi todo en la naturaleza una cara "buena" al destruír patógenos, células infectadas y malignas y una "mala" al causar estrés oxidativo

Tabla I. Papel fisiológico de las especies reactivas de oxígeno (EROs)

• Diferenciación de células T	• Regulación de la apoptosis
• Destrucción de células infectadas	• Síntesis de tiroxina
• Destrucción de células malignas	• Fusión del espermatozoide con el óvulo
Sobre estimulación de las EROs	
• Enfermedades pro-inflamatorias	• Depresión
• Asma	• Enfermedad de Alzheimer
• Enfermedad cardiovascular	• Parkinson
• Diabetes mellitus	• Dislexia
• Enfermedades autoinmunes	• Esquizofrenia
• Esclerosis múltiple	

definido como un imbalance en las reacciones redox a favor de los estados oxidativos, pudiendo esto ser resultado de la sobreproducción de EROs o de la disminución de los mecanismos defensivos[2] (tabla I).

De hecho la acumulación de radicales endógenos de oxígeno generados en las células principalmente en las mitocondrias y la consecuente modificación oxidativa de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos han sido considerados responsables del envejecimiento y muerte de todos los seres vivos.

Las EROs son los RL derivados de la cadena respiratoria, que a nivel cutáneo provocan daño por oxidación a proteínas de larga duración como el colágeno y la elastina, despolimerizar los mucopolisacáridos de la matriz extracelular, favorecen la acumulación de los materiales como la lipofuscina y provocan fibrosis en los vasos que nutren la dermis.

Se ha calculado que el 50% del fotodaño es atribuible a la formación de RL inducidos por los cromóforos que absorben la luz ultravioleta A y B.

En exposición sostenida y prolongada pueden presentarse mutaciones en los genes reguladores de apoptosis, dando lugar a lesiones precancerosas como las queratosis actínicas y al cáncer cutáneo[4].

La radiación ultravioleta puede influír en los niveles endógenos de antioxidantes, y se ha demostrado que después de una exposición leve a moderada de radiación UV a fibroblastos en cultivo, hay una disminución inicial de la transcripción de dichas enzimas, seguida al quinto día de un aumento compensatorio de la síntesis de superoxido dismutasa y glutatión peroxidasa. Si se repite la exposición a la radiación antes de que la actividad enzimática retorne a la normalidad, aumenta el potencial de daño tisular[4].

Los AO son sustancias que inhiben o retrasan la oxidación de un sustrato mientras estén presentes aún en mínimas cantidades. Las defensas endógenas son a) no enzimáticas vgr. vitaminas, fenoles y glutatión entre otras que tienen su efecto protector extracelularmente y b) enzimáticas que protegen el compartimiento intracelular principalmente superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa que reducen las concentraciones de peróxido de hidrógeno y del radical superóxido[8].

Se han estudiado numerosos antioxidantes que pudieran tener efecto en prevenir o revertir los signos clínicos asociados con el fotoenvejecimiento secundario a los EROs[9] y que no solo se refiere a la presencia de rítides sino a la aparición de cáncer cutáneo, desarrollándose estrategias para estudiar los efectos tópicos de sustancias endógenas y exógenas como componentes químicos y derivados de plantas que han demostrado tener efectos antioxidativos (tabla II).

II. VITAMINA E

La vitamina E también llamada tocoferol, es una vitamina liposoluble que a diferencia de otros antioxidantes, como el glutatión y el ubiquinol 10 (co-enzima Q), no es sintetizada por los humanos y no fue hasta 1969 que fue considerada por la FDA como un nutriente esencial. Se han identificado 8 subtipos siendo la forma más activa y potente el RRR d-α-tocoferol[10].

La forma sintética de vitamina E, all-rac-α-tocoferol (o d-α-tocoferol), es la que se encuentra mas frecuentemente en preparaciones comerciales, y está formada por 8 esteroisomeros de α-tocoferol en cantidades iguales pero es significativamente menos potente que el RRR-α-tocoferol[11].

Su absorción intestinal es favorecida principalmente por las lipasas y elastasas pancreáticas, siendo posteriormente incorporada en los quilomicrones de la mucosa intestinal y transportada al hígado que los procesa y secreta RRR-α-tocoferol con las lipoproteínas de muy baja densidad hacia el torrente sanguíneo donde es transportada por la proteína de transferencia α-tocoferol[12].

La vitamina E se encuentra en una variedad de recursos naturales como las nueces, aceites vegetales y vegetales verdes con hojas. Su deficiencia es rara, y se presenta en personas con malabsorción por mutaciones raras en el gen que codifica la proteína transportadora de α-tocoferol y en infantes con muy bajo peso.

Tabla II. Principales vitaminas usadas en los cosmecéuticos con propiedades antioxidantes

	Función
Vitamina C	– Aumento en la estabilidad y disminuye la sensibilidad del colágeno frente al calor. – Estimula la producción de colágeno en estudios *in vitro* y en estudios clínicos controlados. – Teóricamente protege a la piel del fotodaño inducido por la radiación UV por medio de su actividad antioxidante.
Vitamina E	– Actúa como antioxidante cuando es aplicado antes de la exposición al sol protegiendo a la piel del fotodaño inducido por la radiación UV en estudios *in vitro* y en estudios clínicos controlados. – Regula las MMPs y con ello la lisis del colágeno y elastina, demostrado en estudios *in vitro*.
Vitamina B	– Aumenta la producción de colágeno en estudios *in vitro*. – Reduce la hiperpigmentación en estudios clínicos.
Vitamina D	– Protege a la piel contra la formación de rítides y engrosamiento de la piel inducido por la radiación UV.
Vitamina K	– Disminuye los signos vasculares del fotoenvejecimiento.

Es relevante señalar que la ingestión de RRR-α-tocoferol tarda aproximadamente 7 días en verse reflejada en la piel y que la ingestión de all-rac-α-tocoferol nunca se refleja en la piel[12].

La función más importante de la vitamina E es mantener la viabilidad de las membranas celulares, impidiendo la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados que son el mayor componente de ella, mediante la donación de moléculas de hidrógeno a los lípidos y a los radicales peroxílicos lipídicos. Las propiedades antioxidativas de la vitamina E dependen primordialmente de su constante regeneración por otras sustancias, como el ácido ascórbico y el glutatión que le donan moléculas de hidrógeno cuando se convierte en radical tocoferol[13].

La vitamina E ha sido utilizada en una gran variedad de dermatosis, como melasma, síndrome de las uñas amarillas, prevención en la formación de cicatrices y en la dermatitis atópica, aunque no existe evidencia definitiva que apoye el uso para estas enfermedades[14].

Con la edad van aumentando los niveles cutáneos de MMPs en especial la tipo 1 o colagenasa con la consecuente alteración y disminución de estas fibras dérmicas traducidas a la clínica como arrugas. Cuando los fibroblastos de individuos ancianos se cultivan y se agrega α-tocoferol, los niveles de MMP-1 disminuyen y se igualan a los fibroblastos de individuos más jóvenes[15].

Existe evidencia creciente que la ingesta indiscriminada de suplementos de vitamina E puede ser dañina. La población debe de ser advertida que la ingesta de más de 1.000 UI/día puede traer efectos negativos en la agregación plaquetaria e interactuar con el metabolismo de algunos medicamentos ya que la vitamina E es metabolizada por el citocromo P450 compitiendo con los medicamentos que se metabolizan por esta vía[14].

En la piel la vitamina E se depleta principalmente con la exposición a la luz UV. En modelos murinos la concentración de vitamina E disminuye 50% al ser expuestos a un equivalente de 5 horas de luz natural[16]. Estudios *in vivo* en ratones demostraron que la aplicación tópica tiene un efecto protector contra los efectos negativos de la luz UV, independientemente se aplique antes o después de la exposición solar. La aplicación de acetato d-α-tocoferol después de una exposición a luz UV disminuye el eritema, edema y sensibilidad cutánea en ratones[17,18].

En los seres humanos, la vitamina E se ha estudiado mas como un fotoprotector, aplicándose antes de la exposición a la luz UV y no como un ingrediente activo para reducir los signos de envejecimiento cutáneo.

Los efectos protectores de la vitamina E fueron observados por primera vez en pacientes con psoriasis en tratamiento con PUVA a quienes se les aplicó α-tocoferol antes de su fototerapia y en quienes se observó disminución del eritema en forma dosis dependiente[19].

A diferencia de la administración oral de vitamina E, la aplicación tópica es segura y su mayor efecto colateral una ligera irritación de la piel[14]. Sin embargo, no existen datos suficientes que apoyen que la vitamina E aplicada de forma tópica mejore las rítides, el color o la textura de la piel, aunque hay una gran cantidad de productos en el mercado dermocosmético que la contienen.

Existe evidencia *in vivo* que los productos que contienen α-tocoferol al 0,2% producen una mayor concentración de vitamina E en el estrato córneo y disminuyen la perioxidación lipídica[20].

El α-tocoferol y el ácido ascórbico se comportan de forma "cíclica" en su metabolismo, como se explicará más adelante, por lo que se recomienda utilizarlas al mismo tiempo por sus efectos sinérgicos.

III. VITAMINA C

Presentada más adelante en esta misma obra.

IV. VITAMINA B3

El grupo de vitaminas B comprenden 8 tipos, son hidrosolubles y regularmente coexisten en el mismo grupo de alimentos. Fueron clasificadas bajo el mismo nombre porque se creía que eran el mismo elemento y son: vitamina B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B3 (niacinamida), B5 (ácido pantoteico), B6 (piridoxina), B7 (biotina), B9 (folato) y vitamina B12 (cobalamina), teniendo todas ellas un papel importante en diferentes procesos en el metabolismo celular.

Se obtienen fácilmente de muchos tipos de alimentos como: papas, plátano, lentejas, pimientos, hígado, pavo, atún y melaza.

En este apartado nos referiremos a la vitamina B3 por tener mayor relevancia en el tratamiento del fotoenvejecimiento y otras enfermedades de la piel.

Actualmente el efecto benéfico mejor identificado de la vitamina B3 es la disminución del colesterol sanguíneo y aterosclerosis. Nuevas evidencias han llevado a implementar el uso de la niacinamida en el tratamiento de enfermedades cutáneas como acné vulgar, rosácea, penfigoide ampolloso, alopecia y fotoenvejecimiento. En estudios *in vitro* con fibroblastos humanos promueve la producción de colágeno y en modelos murinos la forma tópica de la niacinamida (nicotinamida) y niacina oral son efectivos en prevenir la inmunosupresión y la carcinogénesis ocasionada por los rayos UV[22].

La niacina es un precursor de la dinucléotido adenina nicotinamida (DAN) que tiene una influencia importante en algunas proteínas de vigilancia y reparación del DNA como el p53 y la actividad de la polimerasa 5´-difosforibosa-ribosa. Sin la ingesta de niacina, la radiación UV disminuye la concentración de la DAN en la piel afectando dichos mecanismos. Tanto la administración vía oral como tópica de niacina aumenta los niveles de DAN en la piel aun y cuando hay exposición a radiación UV[22].

Aunque la vitamina B3 tanto en su forma tópica como oral ha demostrado un aumento de DAN en la piel, solamente existen estudios para la formulación tópica y aunque son pocos los protocolos realizados para fotoenvejecimiento, los resultados son prometedores.

La presentación oral trae consigo efectos colaterales como vasodilatación periférica y flushing, lo que hace que las formulaciones tópicas sean la mejor opción.

Pocos estudios se han realizado para estudiar la relación de la niacina y niacinamida tópica para el tratamiento del fotoenvejecimiento, sin embargo los resultados que arrojan son prometedores.

En un ensayo clínico placebo controlado se examinaron los efectos de la aplicación tópica diaria de una formulación de un derivado lipofílico del ácido nicotínico (miristil nicotinato) en 96 pacientes. Después de 12 semanas de tratamiento, los niveles de DAN aumentaron significativamente, el grosor del estrato corneo aumento en promedio 70% comparada con el placebo y mejoró la función de barrera como la pérdida transepidérmica de agua en un 20% comparada con el placebo[23].

Un estudio realizado en Japón a 18 mujeres entre 25 y 60 años con una variedad de problemas de pigmentación incluyendo lentigos solares e hiperpigmentación moteada, se encontró que a las 12 semanas las pacientes demostraron

aclaramiento de las áreas pigmentadas[24]. Estos hallazgos fueron replicados en un estudio realizado a 39 mujeres que se aplicaron niacinamida tópica al 2 o 5% en la mitad de su cara y en la otra mitad placebo dos veces al día por 8 semanas. Los resultados demostraron mejoría significativa con la niacinamida al 5% y no al 2%[25].

En un estudio en población caucásica realizado en 50 mujeres que se aplicaron niacinamida tópica al 5% en un lado de la cara y placebo en lado contralateral dos veces al día por 12 semanas al fin de las cuales se observó una disminución significativa de la hiperpigmentación, enrojecimiento, rítides, coloración amarillenta y elasticidad cutánea. Es importante mencionar que los resultados no son mejores que en los estudios de los retinoides, sin embargo los efectos colaterales como irritación, sequedad, descamación y sensación de quemadura no fueron vistas en el tratamiento con niacinamida[26].

Con la información clínica que tenemos hasta ahora, la aplicación tópica de niacinamida puede ser recomendada para prevenir alteraciones fotoinducidas. Es necesario se lleven a cabo estudios a mayor escala y plazo para determinar su efectividad para revertir los signos del fotoenvejecimiento.

V. VITAMINA D

La vitamina D se encuentra involucrada en un número considerable de procesos metabólicos y moleculares importantes como la homeostasis del calcio, sistema inmune, fisiología cutánea, sistema cardiovascular y biología oncológica.

La vitamina D se adquiere principalmente por dos vías, en la dieta se encuentra una gran variedad de alimentos como el hígado, carne de res, huevo y en grandes cantidades en pescados como el salmón, y también puede ser sintetizada en las membranas celulares de la piel al trasformar el 7-dehidrocolesterol en vitamina D_3 al estar en contacto con la radiación UV, esta última con múltiples variables como color de piel, día del año, la hora en que se exponga al sol y la latitud geográfica[27].

Para que la vitamina D_3 y D_2 se conviertan a la forma activa 1,25-dihidroxyvitamina D, deben pasar por reacciones de hidroxilación en el hígado y los riñones.

En la piel la vitamina D actúa regulando y diferenciando a los queratinocitos y fibroblastos, inclusive se utiliza como tratamiento estándar en la psoriasis, ya que inhibe la hiperproliferación epidérmica de los queratinocitos. De manera relevante, la vitamina D contribuye al sistema inmune innato de la piel induciendo péptidos antimicrobianos de catelicidina.

El papel de la vitamina D en el tratamiento o prevención del fotoenvejecimiento todavía no está claro, sin embargo continuamente surgen nuevos estudios que aportan mas información al respecto.

Se ha comprobado *in vitro* que el pretratamiento con 1,25-(OH) vit D_3 reduce la producción de dímeros de timina inducidos por radiación UV y reduce la apoptosis de los queratinocitos. Aunque los mecanismos por lo que ocurre esta protección se encuentran en estudio se ha podido observar que existe una estimulación de vigilancia tumoral de la p53 y una disminución del óxido nítrico en células tratadas comparadas con el placebo, lo cual puede tener un papel importante para el tratamiento o prevención del fotoenvejecimiento.

Estos últimos hallazgos se corroboraron *in vivo* en un estudio murino administrándose 1,25-(OH) vit D_3 como tratamiento antes de exposición a radiación UV, demostrándose que la concentración de dímeros de timina eran significativamente menores en los ratones tratados que en los controles[28,29].

Por el contrario, cuando en un modelo murino se aplicó tópicamente la 1,25-(OH) vit D_3 sin la exposición a radiación UV, se encontró que desarrollaron rítides profundas y aumento del grosor de la epidermis[30].

Aunque los estudios *in vivo* e *in vitro* han mostrado arrojado resultados interesantes, aún no se han desarrollado en humanos para valorar su efecto terapéutico, por lo que aún no es recomendable su empleo.

VI. VITAMINA K

La vitamina K es una vitamina liposoluble que se encuentra en varios alimentos como los vegetales verdes con hojas y algunos aceites vegetales (soya, aceite de semilla de algodón, canola y oliva). Otra forma en que la obtenemos es mediante la flora bacteriana intestinal que contribuye en buena medida en un buen porcentaje de la dosis diaria necesaria.

Es un cofactor en la conversión del ácido glutámico a ácido gamma-carboxiglutámico que se une al calcio y permite la activación de los factores de coagulación II, VII, IX y X, elementos indispensables en la cascada de coagulación. El déficit de vitamina K se manifiesta con epistaxis, encías sangrantes, hematuria, hematoquezia, melena, menorragia o facilidad para desarrollar hematomas.

Ha llegado a considerarse su utilidad en la corrección de la púrpura del fotodaño, por el reporte de la disminución de 5 a 8 días versus 11 a 13 en la resolución de hematomas inducidos con sangre autóloga, mediante la aplicación de una crema con vitamina K al 1%.

Basados en este trabajo, se diseñaron dos ensayos clínicos para analizar evaluar su efecto terapéutico en la resolución de la púrpura secundaria a tratamiento con láser.

En el primero se incluyeron a 20 pacientes tratados con dos preparaciones: vitamina K sola y vitamina K combinada con retinol al 0,3%, siendo solo esta última preparación efectiva en reducir el tiempo de resolución de la púrpura[31].

El segundo estudio en 11 doble ciego placebo controlado, se aplicó a 11 pacientes posterior a un tratamiento para telangiectasias con diodo pulsado, en una mitad de la cara crema con vitamina K al 5% y en la otra mitad vehículo dos veces al día por dos semanas. Se observó que el lado tratado presento una resolución más rápida de las equimosis postratamiento[32].

No existe en la actualidad datos que determinen un rol específico de la vitamina K para el tratamiento o prevención del fotoenvejecimiento.

VII. LOS POLIFENOLES, UNA ALTERNATIVA NATURAL PARA REVERTIR EL ENVEJECIMIENTO

Existe una fuerte tendencia en las últimas décadas en encontrar alternativas naturales para prevenir y solucionar los signos del envejecimiento cronológico y fotoinducido, estableciéndose una carrera por encontrar el cáliz de la juventud en compuestos derivados de plantas algunos de ellos con resultados prometedores como ginko biloba, echinacea, ginseng, semilla de uva, té verde, limón, lavanda, romero, thuja, zarzarparrilla, soya, tuna, ajenjo, jojoba, aloe vera, alantoína, sanguinaria canadensis, papaya, capitaneja y la fullugia paradoxa, estas dos últimas se encuentran casi exclusivamente en México. Todas ellas

comparten una característica especial: producen componentes flavonoides con estructuras fenólicas.

Algunos de sus componentes son altamente reactivos contra EROs y otros RL como las catequinas presentes en el te verde.

El té es la segunda bebida más popular después del agua. La planta de té (Camilla sinensis) ha sido cultivada en Asia por miles de años y más de dos tercios de la población de todos los continentes lo bebe con regularidad. El té negro es el mas consumido a nivel mundial sobre todo China y Japón representando el 78%, seguido por el té verde con el 20%. Lo que hace único al té verde a diferencia del negro, es que durante su proceso no incluye ningún proceso de fermentación. Recién cortadas sus hojas son calentadas a vapor de forma breve inactivando la oxidasa polifenol y así preservando las características antioxidantes de los polifenoles.

Se ha observado que las poblaciones consumidoras de té verde tienen menor incidencia de carcinomas oral, de vejiga urinaria, prostático y de colon, a pesar su alto índice de tabaquismo. Estos datos sugieren que puede proteger la superficie epitelial de la carcinogénesis en el humano.

Durante la década de los 80's los polifenoles del té verde (PTV) fueron los primeros estudiados en la prevención de cáncer de piel en modelos murinos, demostrando que tienen efectos inhibitorios significativos sobre inducción tumoral. Posteriormente surgieron más estudios para analizar los efectos de los PTV sobre la carcinogénesis, donde se descubrieron sus efectos contra los radicales libres y la inhibición de la 7,12-dimetilbenzantraceno (DMBA) y la 12-O-tetradecanoilforbol 13 acetato (TAP), factores oncogénicos importantes en la carcinogénesis química.

El estudio de los PTV de forma tópica en el humano ha sido limitado pero interesante. En un estudio de biopsia de piel humana, se estudió la aplicación tópica de los PTV por 30 minutos antes de 2 minutos de exposición a radiación UV, y por medio de inmunohistoquímica se demostró que el número de células quemadas y con daños en el DNA disminuyeron significativamente comparadas con el grupo control clínicamente los pacientes demostraron una protección dosis-dependiente contra los daños de la radiación UV[30].

Aunque se ha demostrado ampliamente los efectos benéficos a la salud humana que trae consigo el consumo de té verde por vía oral, la aplicación tópica presenta tres retos: 1) su estabilidad en las formulaciones, 2) la absorción percutánea que está siendo resuelta con formulación con altas concentraciones para obtener resultados favorables para el fotoenvejecimiento y 3) el costo que estas concentraciones representan[6].

Las aplicaciones del té verde en la prevención y manejo del fotoenvejecimiento es una opción que requiere mayores estudios para que pueda llegar a ser una de las herramientas que utilicemos los dermatólogos.

VIII. SUPLEMENTO ORAL DE ANTIOXIDANTES

En 2009 la colaboración Cochrane reportó un metanálisis de los ensayos controlados realizados en las últimas cuatro décadas sobre suplementos orales de AOs en la prevención y/o tratamiento de diversas enfermedades, sin encontrar evidencia que apoye su uso en la prevención primaria o secundaria. La vitamina A, el betacaroteno y la vitamina E, por el contrario, pueden aumentar la mortalidad[28]. No hubo resultados concluyentes para la vitamina C y el selenio.

IX. CONCLUSIONES

Los antioxidantes tópicos pueden ser coadyuvantes de la foto protección y el tratamiento del envejecimiento cutáneo. Sin embargo son necesarios ensayos clínicos controlados en humanos para establecer su papel exacto como agentes anticarcinogénicos.

Para que sean efectivos por vía cutánea hay que tomar en cuenta algunas consideraciones:

- Estabilización del producto, ya que naturalmente los AOs son muy inestables y pueden fácilmente ser oxidados antes de llegar a su blanco.
- Formulación adecuada para que sean absorbidos por la piel y permanezcan el tiempo suficiente para realizar el efecto deseado.
- Concentración necesaria para lograr actividad biológica.

REFERENCIAS

1. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin Interv Aging* 2007; 2: 219-36.
2. Augustyniak A, Bartosz G, Cipak A, Duburs G, Horáková L, Luczaj W et al. Natural and synthetic antioxidants: an updated overview. *Free Radic Res* 2010; 44: 1216-62.
3. Junkins-Hopkins JM. Antioxidants and their chemopreventive properties in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 663-5.
4. Rabe JH, Mamelak AJ, McElgunn PJ, Morison WL, Sauder DN. Photoaging: mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 1-19.
5. Zussman J, Ahdout J, Kim J. Vitamins and photoaging: do scientific data support their use? *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 507-25.
6. Hsu S. Green tea and the skin. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 1049-59.
7. Harman D. Prolongation of the normal life span by radiation protection chemicals. *J Gerontol* 1957; 12: 257-63.
8. Fusco D, Colloca G, Lo Monaco MR, Cesari M. Effects of antioxidant supplementation on the aging process. *Clin Interv Aging* 2007; 2 (3): 377-87.
9. Afaq F, Mukhtar H. Botanical antioxidants in the prevention of photocarcinogenesis and photoaging. *Exp Dermatol* 2006; 15: 678-84.
10. Nachbar F, Korting HC. The role of vitamin E in normal and damaged skin. *J Mol Med (Berl)* 1995; 73: 7-17.
11. Burton GW, Ingold KU, Cheeseman KH, Slater TF. Application of deuterated alpha-tocopherols to the biokinetics and bioavailability of vitamin E. *Free Radic Res Commun* 1990; 11: 99-107.
12. Cohn W, Loechleiter F, Weber F. Alpha-tocopherol is secreted from rat liver in very low density lipoproteins. *J Lipid Res* 1988; 29: 1359-66.
13. Steenvoorden DP, van Henegouwen GM. The use of endogenous antioxidants to improve photoprotection. *J Photochem Photobiol B* 1997; 41: 1-10.
14. Thiele JJ, Hsieh SN, Ekanayake-Mudiyanselage S. Vitamin E: critical review of its current use in cosmetic and clinical dermatology. *Dermatol Surg* 2005; 31: 805-13; discussion 13.
15. Ricciarelli R, Maroni P, Ozer N, Zingg JM, Azzi A. Age-dependent increase of collagenase expression can be reduced by alpha-tocopherol via protein kinase C inhibition. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 729-37.
16. Fuchs J, Huflejt ME, Rothfuss LM, Wilson DS, Carcamo G, Packer L. Impairment of enzymic and nonenzymic antioxidants in skin by UVB irradiation. *J Invest Dermatol* 1989; 93: 769-73.
17. Trevithick JR, Xiong H, Lee S, Shum DT, Sanford SE, Karlik SJ, et al. Topical tocopherol acetate reduces post-UVB, sunburn-associated erythema, edema, and skin sensitivity in hairless mice. *Arch Biochem Biophys* 1992; 296: 575-82.

18. Roshchupkin DI, Pistsov MY, Potapenko AY. Inhibition of ultraviolet light-induced erythema by antioxidants. *Arch Dermatol Res* 1979; 266: 91-4.
19. Potapenko AYa, Abijev GA, Pistsov MYu, Roshchupkin DI, Vladimirov YuA, Pliquett F et al. PUVA-induced erythema and changes in mechanoelectrical properties of skin. Inhibition by tocopherols. *Arch Dermatol Res* 1984; 276: 12-6.
20. Ekanayake-Mudiyanselage S, Tavakkol A, Polefka TG, Nabi Z, Elsner P, Thiele JJ. Vitamin E delivery to human skin by a rinse-off product: penetration of alpha-tocopherol versus wash-out effects of skin surface lipids. *Skin Pharmacol Physiol* 2005; 18: 20-6.
21. Gensler HL, Williams T, Huang AC, Jacobson EL. Oral niacin prevents photocarcinogenesis and photoimmunosuppression in mice. *Nutr Cancer* 1999; 34: 36-41.
22. Jacobson EL, Kim H, Kim M, Williams JD, Coyle DL, Coyle WR et al. A topical lipophilic niacin derivative increases NAD, epidermal differentiation and barrier function in photodamaged skin. *Exp Dermatol* 2007; 16: 490-9.
23. Hakozaki T, Minwalla L, Zhuang J, Chhoa M, Matsubara A, Miyamoto K et al. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *Br J Dermatol* 2002; 147: 20-31.
24. Greatens A, Hakozaki T, Koshoffer A, Epstein H, Schwemberger S, Babcock G et al. Effective inhibition of melanosome transfer to keratinocytes by lectins and niacinamide is reversible. *Exp Dermatol* 2005; 14: 498-508.
25. Bissett DL, Oblong JE, Berge CA. Niacinamide: A B vitamin that improves aging facial skin appearance. *Dermatol Surg* 2005; 31: 860-5; discussion 5.
26. Wolpowitz D, Gilchrest BA. The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 301-17.
27. Dixon KM, Deo SS, Wong G, Slater M, Norman AW, Bishop JE et al. Skin cancer prevention: a possible role of 1,25dihydroxyvitamin D3 and its analogs. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 137-43.
28. Dixon KM, Deo SS, Norman AW, Bishop JE, Halliday GM, Reeve VE et al. *In vivo* relevance for photoprotection by the vitamin D rapid response pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 451-6.
29. Cohn BA. Vitamin D: the sun as an essential source. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 177-8.
30. Lou WW, Quintana AT, Geronemus RG, Grossman MC. Effects of topical vitamin K and retinol on laser-induced purpura on nonlesional skin. *Dermatol Surg* 1999; 25: 942-4.
31. Shah NS, Lazarus MC, Bugdodel R, Hsia SL, He J, Duncan R et al. The effects of topical vitamin K on bruising after laser treatment. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 241-4.
32. Elmets CA, Singh D, Tubesing K, Matsui M, Katiyar S, Mukhtar H. Cutaneous photoprotection from ultraviolet injury by green tea polyphenols. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 425-32.

Compuestos exfoliantes

G. FABBROCINI, S. CACCIAPUOTI, C. MARASCA

DIVISION OF CLINICAL DERMATOLOGY. DEPARTMENT OF SYSTEMATIC PATHOLOGY. UNIVERSITY OF NAPLES "FEDERICO II"

Resumen: Los peelings o exfoliaciones químicas consisten en tratar la piel con compuestos cáusticos que provocan una lesión dérmica controlada que va seguida de liberación de citocinas y mediadores inflamatorios que dan lugar al engrosamiento de la epidermis, aumento de los depósitos de colágeno, reorganización de los elementos estructurales y aumento del volumen dérmico. La exfoliación química está indicada en pacientes con acné, cicatrices, trastornos pigmentarios, discromías y arrugas, debidas, fundamentalmente, a fotolesiones. El objetivo es eliminar el estrato córneo, aumentando el recambio celular fisiológico. Actualmente, hay muchos compuestos que pueden usarse para la exfoliación química. Se están investigando nuevos compuestos y los antiguos se están usando en combinaciones y formulaciones diferentes para crear nuevos sistemas de exfoliación. Sin embargo, la eficacia de las exfoliaciones químicas depende de la selección del compuesto más adecuado para cada paciente.

Palabras clave: Peeling. Lesión dérmica. Exfoliación química.

Monogr Dermatol 2012; 25: 27-34
DOI:10.4463/MD.2012.25.1.5007

PEELINGS

Abstract: *Chemical peelings represent accelerated exfoliation or skin damage induced by caustic agents that cause controlled damage, followed by the release of cytokines and inflammatory mediators, resulting in thickening of the epidermis, collagen deposits, reorganization of structural elements, and increase in dermal volume. The indication of chemical peeling include: acne, scarring, pigmentary disorders, dyschromias and wrinkles in the context of photodemaged skin. The aim is to remove corneum stratum enhancing physiological cell turnover. Many agents are available for chemical peeling today. New agents are being researched, and older agents are being used in different combinations and formulations to create new ways of peeling. However the effectiveness of chemical peels depends on the accuracy of patient's selection.*

Key words: *Peelings. Skin damage. Chemical peles.*

Monogr Dermatol 2012; 25: 27-34
DOI:10.4463/MD.2012.25.1.5007

I. INTRODUCCIÓN

Los peelings o exfoliaciones químicas consisten en tratar la piel con compuestos cáusticos que provocan una lesión dérmica controlada que va seguida de liberación de citocinas y mediadores inflamatorios que dan lugar al engrosamiento de la epidermis, aumento de los depósitos de colágeno, reorganización de los elementos estructurales y aumento del volumen dérmico. La exfoliación química está indicada en pacientes con acné, cicatrices, trastornos pigmentarios, discromías y arrugas, debidas, fundamentalmente, a fotolesiones. El objetivo es eliminar el estrato córneo, aumentando el recambio celular fisiológico. Actualmente, hay muchos compuestos que pueden usarse para la exfoliación química. Se están investigando nuevos compuestos y los antiguos se están usando en combinaciones y formulaciones diferentes para crear nuevos sistemas de exfoliación. Sin embargo, la eficacia de las exfoliaciones químicas depende de la selección del compuesto más adecuado para cada paciente.

La evaluación del paciente es necesaria para determinar el tratamiento apropiado en función del defecto dérmico. Antes de evaluar la piel, debe hacerse una historia clínica detallada. En la historia se debe valorar la magnitud de las fotolesiones, la presencia o no de cicatrices hipertróficas y la formación de queloides. También debe incluirse una historia clínica general. Algunos temas de interés son: intervenciones quirúrgicas previas y tratamientos recientes de dermabrasión o láser. Además, deben suspenderse todos los medicamentos, como, p.ej., la isotretinoína, al menos, 6 meses antes de la exfoliación química. Es importante hablar personalmente con los pacientes y con los miembros de la familia interesados para comentar las expectativas que tienen sobre el tratamiento. Es también importante que el paciente conozca en qué consiste el tratamiento. El paciente debe firmar una hoja de consentimiento donde se describan los detalles del

Figura 1. *A y B) Acné. Exfoliación química con ácido glicílico. Antes y después del tratamiento.*

procedimiento y las posibles complicaciones del mismo. Además, es importante evaluar la intensidad de los efectos secundarios que el paciente puede tolerar. Si es evidente que el paciente sobreestima los resultados que puede conseguir con el tratamiento y que la aceptación de los efectos secundarios puede ser difícil para él (esto ocurre con las exfoliaciones en profundidad, p.ej., con ATC), el médico debe recomendar otro tratamiento con menos efectos secundarios para evitar problemas de aceptación. Para seleccionar qúe tratamiento es más adecuado para cada paciente es importante entrevistar al paciente y realizar una anamnesis muy detallada para evaluar el riesgo potencial asociado a una piel en concreto, a un compuesto específico o a una característica determinada de ese paciente (fototipo, tendencia a formar queloides e hiperpigmentación de la piel) y posibles reacciones adversas. La hoja de consentimiento informado debería definir claramente las limitaciones del procedimiento y mencionar si son necesarios más procedimientos para conseguir los resultados esperados. El paciente debería tener la posibilidad de recibir información esecrita, ver presentaciones y comentar esta información con el especialista. Debería destacarse la necesidad de realizar una terapia médica postoperatoria.

Los diferentes compuestos exfoliantes consiguen una penetración variable y, por lo tanto, las exfoliaciones químicas pueden dividirse en tres grupos en función de la necrosis histológica que producen.

1. Superficial: destrucción del estrato córneo (ácido glicólico al 30-70%; ácido salicílico al 15%, ATC al 10% y ácido mandélico al 30%).
2. Media: destrucción de la epidermis y de toda la dermis papilar o una parte de ella (ácido glicólico al 70%, ácido pirúvico al 30%, ácido cógico al 10%, ácido azelaico al 30% y ácido salicílico al 33%).
3. Profunda: destrucción de la epidermis y de la dermis papilar, que puede extenderse hasta la dermis reticular (ATC al 30%, ácido salicílico al 50%).

II. ÁCIDO GLICÓLICO (AGL)

El AGL es un ácido alfa-hidróxido soluble en alcohol, que se obtiene de los azúcares de la fruta y de la leche. Se ha demostrado que el ácido glicólico tiene una acción queratolítica, estimula el crecimiento de la capa germinativa y actúa sobre los fibroblastos. Los estudios publicados han demostrado sus efectos antiinflamatorios y su acción antioxidante.

El ácido glicólico ejerce su efecto sobre la epidermis y la dermis. En la tabla I se resumen sus efectos.

La absorción del AGL en la piel humana depende de la potencia, del pH y del tiempo. Las soluciones de ácido glicólico al 70% se usan para exfoliaciones químicas superficiales y

Tabla I. Efectos del ácido glicólico sobre la epidermis y la dermis

Efectos sobre la epidermis	Exfoliación de las capas superficiales del estrato córneo por alteración de la cohesión de los corneocitos
	Regeneración de nuevos tejidos epidérmicos: 1. Aumento del grosor epidérmico (aumento del recambio celular) 2. Mejora la estructura del estrato córneo 3. Aumento de la producción fisiológica de GAG (glucosaminoglicanos) 4. Reducción de la alteración celular
Efectos sobre la dermis	Aumento del grosor dérmico
	Estimulación de la acción de los fibroblastos
	Mejora de la producción fisiológica de GAG (ácido hialurónico)
	Mejora de la calidad de las fibras elásticas que aumentan en longitud y están menos fragmentadas
	Aumento de la producción de fibras de colágeno: aumenta la densidad de la dermis

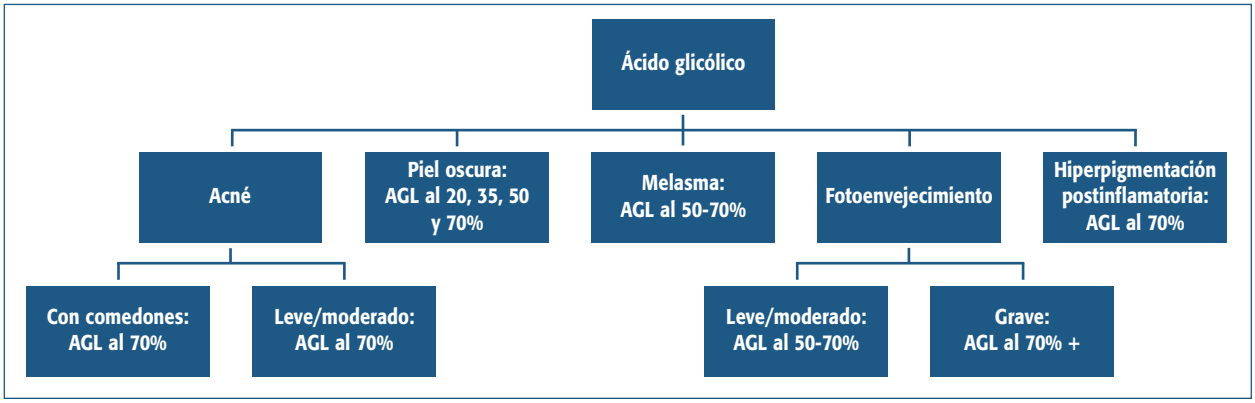


Diagrama 1. *Indicaciones para el tratamiento con AGL.*

Tabla II. Ventajas y desventajas del AGL

Exfoliación química	Ventajas	Desventajas
Ácido glicólico	– El eritema que produce es muy leve – Genera descamación leve – El periodo postoperatorio es corto – Es eficaz para tratar las fotolesiones	– Sensación de quemazón y eritema durante la aplicación – Produce úlceras necróticas si se aplica demasiado tiempo y/o el pH de la piel es bajo – Puede producir acné fulminante (debe usarse con precaución en pacientes con acné activo)

el pH de estas soluciones oscila desde 0,08 a 2,75. Las soluciones de exfoliación con un pH por debajo de 2 pueden producir costras y necrosis. La concentración mayor de ácido (70%) produce más daño tisular que la inferior (50%) comparada con las soluciones de ácido libre.

El AGL es un complemento importante para el tratamiento de muchas enfermedades, como fotolesiones, acné, rosácea, estrías blancas, pseudofoliculitis de la barba, trastornos de hiperpigmentación, queratosis actínica, arrugas finas, lentigo, melasma y queratosis seborreica.

Las exfoliaciones químicas con AGL son un tratamiento eficaz para todos los tipos de acné, ya que consiguen una mejoría rápida, restaurando la piel y consiguiendo un aspecto normal (figs. 1a y b). En estos pacientes, el ácido glicólico se usa más extensamente que la solución de Jessner, ya que se considera que el efecto del tratamiento es igual, pero que el ácido glicólico produce una exfoliación menor. Aunque el tratamiento de cicatrices atróficas del acné es generalmente poco satisfactorio y muy difícil, se han realizado muchos estudios clínicos para investigar la eficacia del AGL en el tratamiento del acné vulgaris. Ahora se usa ampliamente para tratar muchos defectos de la epidermis y dermis papilar con una gran variedad de potencias, que oscilan del 20 al 70%, dependiendo de la enfermedad que se trata.

En el diagrama 1 se resumen las indicaciones y las concentraciones relativas de AGL que se usan para tratar las enfermedades de la piel.

Produce algunos efectos secundarios, como hiperpigmentación temporal o irritación, que no son significativos.

En la tabla II se resumen las ventajas y desventajas del AGL.

III. ÁCIDO SALICÍLICO (AS)

El AS (ácido orto-hidroxibenzoico) es un miembro de la familia de los beta-hidroxiácidos que se utiliza para la exfoliación química.

Es un compuesto lipofílico que elimina los lípidos intercelulares que están unidos de forma covalente a la envuelta cornificada que rodea a las células epitelioides cornificadas. Se utilizan numerosas fórmulas de AS como exfoliantes químicos.

Entre estos compuestos se incluyen ungüentos al 50% y formulaciones de etanol al 10, 20 y 30%. Puede tener funciones diferentes cuando se usa en concentraciones diferentes. El AS al

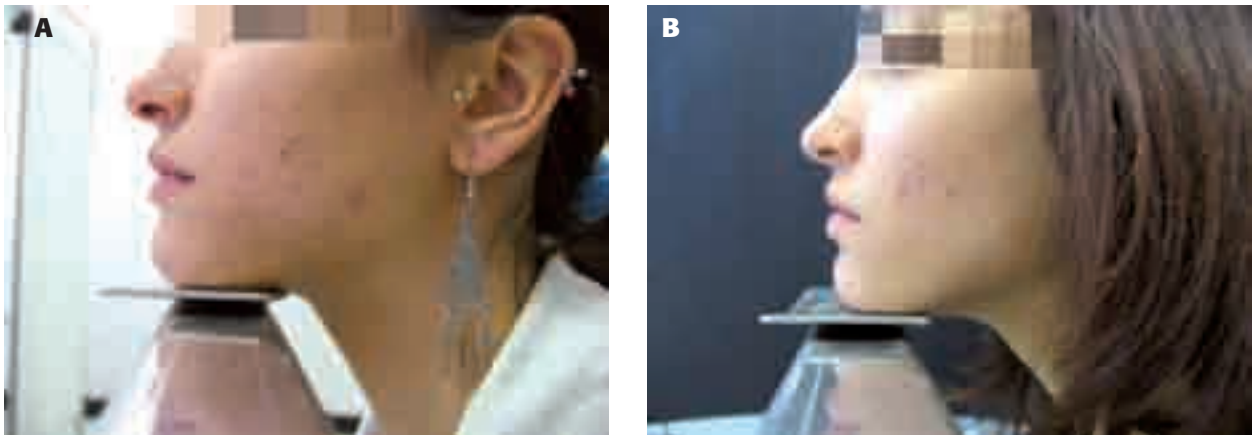


Figura 2. *A y B) Acné. Exfoliación química con ácido salicílico. Antes y después del tratamiento.*

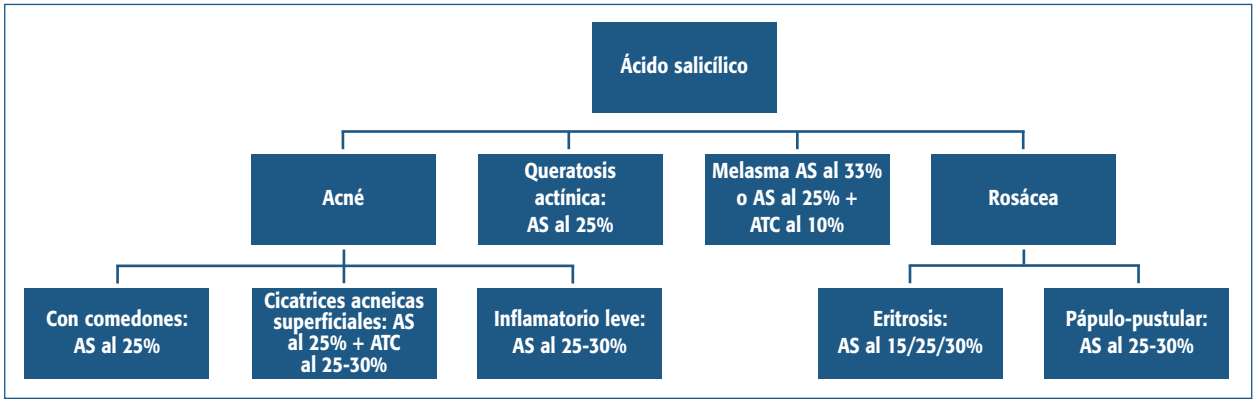


Diagrama 2. *Indicaciones para el tratamiento con AS.*

Tabla III. Ventajas y desventajas del ácido salicílico

Exfoliación química	Ventajas	Desventajas
Ácido salicílico	– Es excelente para el tratamiento del acné – Teniendo en cuenta el aspecto del precipitado blanco, puede conseguirse fácilmente la uniformidad – A los pocos minutos, la exfoliación puede inducir un efecto anestésico, aumentando la tolerancia del paciente – Se ha comprobado el perfil de seguridad en pacientes con piel tipo I-VI	– Tiene poca eficacia en pacientes con fotolesiones significativas – La profundida de exfoliación es limitada

3-5% actúa como queratolítico y aumenta la penetración de otros exfoliantes. El AS al 33% realiza una exfoliación química media y puede usarse para tratar hiperpigmentaciones inflamatorias, melasma, acné con comedones y rosácea (figs. 2a y b).

Puede usarse una concentración de ácido salicílico del 15-25-30% en la fase de eritrosis de la rosácea y del 25-30% en la fase pápulo-pustulosa. El ácido salicílico al 20-30% también puede usarse para tratar el fotoenvejecimiento moderado y el melasma. En el lentigo solar suele usarse ATC al 25% solo en vez de la combinación de ácido salicílico + ATC al 25%. En el fotoenvejecimiento leve a moderado, el ácido salicílico solo al 20-30% y el ácido salicílico al 25% + ATC al 25% en gel son la tercera y

Figura 3. *A y B) Cicatrices por acné. Exfoliación química con ácido tricloroacético. Antes y después del tratamiento.*

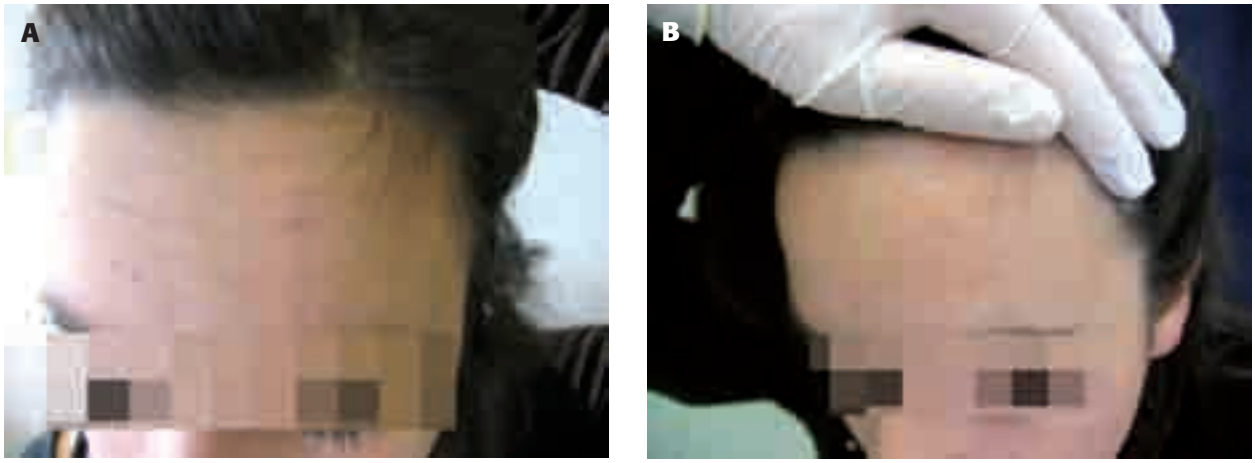


Figura 4. *A y B) Cicatrices de varicela. Exfoliación química con ácido tricloroacético "cross". Antes y después del tratamiento.*

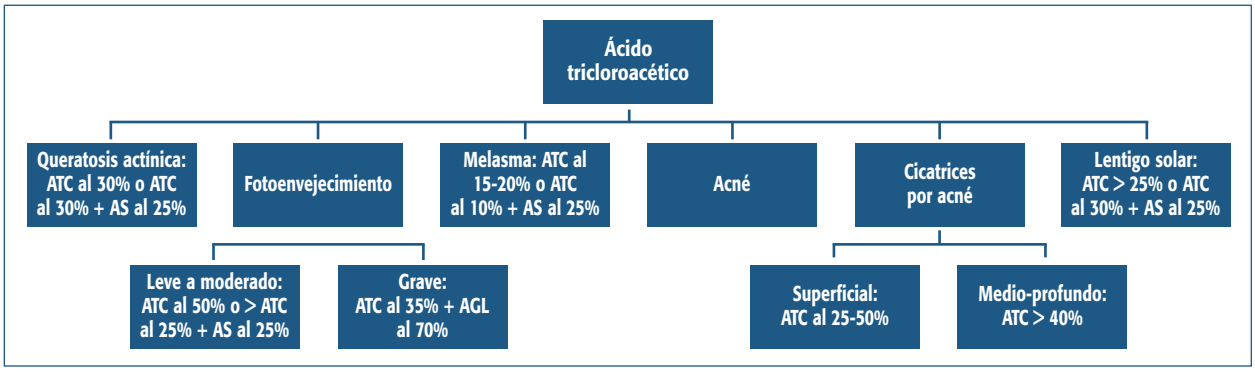


Diagrama 3. *Indicaciones para el tratamiento con ATC.*

cuarta opción. Las exfoliaciones con ácido salicílico se realizan en intervalos de 2-4 semanas. Los resultados máximos se consiguen con una serie de tres a seis exfoliaciones.

Las indicaciones del AS se resumen en en el diagrama 2.

Los efectos secundarios de la exfoliación con ácido salicílico son leves y transitorios: costras temporales, hipopigmentación, sequedad transitoria e hiperpigmentación.

La toxicidad del ácido salicílico (salicilismo) se caracteriza por respiración rápida, zumbido en los oídos, pérdida de oído, vértigo, calambres abdominales y reacciones del sistema nervioso central, pero es rara.

En la tabla III describimos las ventajas y las desventajas de este exfoliante químico.

IV. ÁCIDO TRICLOROACÉTICO (ATC)

El ATC es un compuesto inorgánico que se encuentra en forma cristalina. Para la exfoliación química se mezcla con 100 ml de agua destilada para conseguir la concentración deseada. El ATC como compuesto exfoliante tiene una gran variedad de usos, dependiendo de la concentración. La selección de la potencia adecuada de ATC es fundamental para la exfoliación. La concentración de ATC al 10-20% consigue una exfoliación superficial muy leve; la del 25-35% consigue una exfoliación superficial leve; la del 40-50%, profundidad media; y finalmente, una concentración mayor del 50% produce una herida que se extiende a la dermis reticular. Las principales indicaciones para la exfoliación con ATC son: lentigo solar y cicatrices por acné muy evidentes (figs. 3 a y b). En el fotoenvejecimiento leve a moderado, cuando el ácido glicólico al 50-70% es ineficaz, el ATC al 50% es la mejor opción. Fabbrocini et al. propusieron un método innovador para el tratamiento de las cicatrices ("en forma de vagón") del acné y de la varicela (figs. 4 a y b). Cuando estas cicatrices son pocas, aisladas y aparecen en una piel sana, el mejor método es el TCA *cross*. Este método implica la aplicación sucesiva de concentraciones altas de ATC (50%) en las cicatrices de la piel, usando palillos de madera. La aplicación del ATC dura pocos segundos y la solución se neutraliza con algodón estéril. Los tratamientos se repitien en intervalos de 4 semanas, y cada paciente se somete a tres tratamientos en total. Debería

Tabla IV. Ventajas y desventajas del ATC

Exfoliación química	Ventajas	Desventajas
Ácido tricloroacético	– El procedimiento es económico – La aplicación y la penetración son bastante uniformes – Dependiendo de la escarcha producida, puede regularse fácilmente con concentraciones diferentes	– Sensación de escozor y quemazón durante la aplicación – No se recomiendan altas concentraciones en pieles de los tipos V y VI – Puede producirse hipo/hiperpigmentación

Tabla V. Ventajas y desventajas del resorcinol

Exfoliación química	Ventajas	Desventajas
Resorcinol	– Es fácil de aplicar – La aplicación y la penetración son bastante uniformes – Es eficaz para tratar el acné, la hiperpigmentación inflamatoria y el melasma – No es doloroso (la sensación de quemazón durante la exfoliación es leve)	– No puede usarse en verano – El resorcinol puede ser tóxico y sensibilizar la piel – No es seguro en pieles de tipo Fitzpatrick mayor de V – El efecto descamante es estéticamente inaceptable

Figura 5. *A y B) Acné microquístico. Exfoliación química con ácido pirúvico. Antes y después del tratamiento.*

advertirse a los pacientes que hy varias fases típicas de cierre de la herida tras la exfoliación. Aunque la exfoliación superficial con ATC puede repetirse cada 4-6 semanas, la exfoliación química de profundidad media no debería repetirse durante un periodo de 6 meses, hasta que las fases de curación terminen. Comparada con otras, esta técnica puede evitar las cicatrices y reducir el riesgo de desarrollar hipopigmentación, separando la piel adyacente normal y las estructuras anejas.

En el diagrama 3 se resumen las indicaciónes para el tratamiento con ATC.

La técnica ATC *CROSS* al 50% parece ser una alternativa eficaz para el tratamiento de las cicatrices del acné. En la tabla IV resumimos las ventajas y desventajas de esta exfoliación química.

A veces, el ATC puede combinarse con el ácido salicílico; por ejemplo, en el lentigo solar.

V. RESORCINOL (RS)

El resorcinol (RS) es soluble en el agua, éter y alcohol y es un potente bactericida, que tiene propiedades reductoras y queratolíticas. Las enfermedades de la piel que pueden tratarse satisfactoriamente con RS son: trastornos post-acneicos (hiperpigmentación postinflamatoria, eritema y cicatrices leves), melasma epidérmico, fotoenvejecimiento leve y pecas. Era uno de los compuestos más populares para la exfoliación en el pasado y ahora es la mejor opción para las cicatrices de acné y melasma. Sin embargo, el riesgo de toxicidad ha limitado su uso.

En la tabla V se resumen las ventajas y desventajas del resorcinol.

VI. ÁCIDO PIRÚVICO (AP)

El ácido pirúvico es un miembro de los alfa-cetoácidos, un grupo químico que comparte propiedades de los ácidos y de las cetonas.

El AP puede usarse para tratar una serie de enfermedades de la piel, como el acné inflamatorio (figs. 5 a y b). Sobre todo es eficaz en el acné microquístico y grasiento, en cicatrices de acné moderadas, verrugas, queratosis actínica, fotoenvejecimiento moderado (arrugas finas, alteraciones de textura, discromías, amarilleo y manchas). El AP puede usarse en pacientes con de la piel del tipo Fitzpatrick III y IV. En pacientes con fotoenvejecimiento se consigue mejorar la textura de la piel y reducir las arrugas y las hiperpigmentaciones. El AP produce un eritema muy leve y descamación leve siendo el período postoperatorio corto.

El AP puede usarse como primera opción para tratar las cicatrices del acné superficiales y discrómicas. En el acné con comedones y en el acné inflamatorio leve a moderado, el ácido pirúvico es la segunda opción después del ácido salicílico. Para el tratamiento de la queratosis actínica, el ácido pirúvico (al 50-60%) es la segunda opción después del ATC al 30%. En el melasma puede aplicarse ácido pirúvico más ácido salicílico

Figura 6. *A y B) Melanoma. Exfoliación química con ácido salicílico y ácido tricloroacético. Antes y después del tratamiento.*

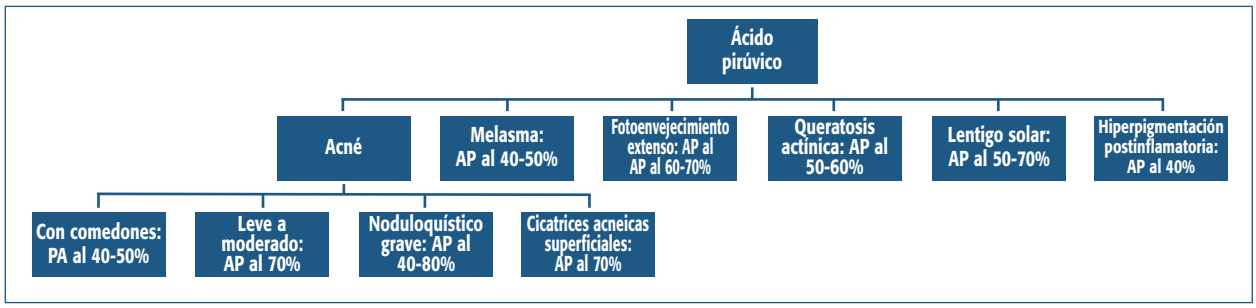


Diagrama 4. *Indicaciones para el tratamiento con AP.*

ácido solo y con ácido salicílico + gel de ATC al 10% (figs. 6 a y b). También puede usarse para tratar el fotoenvejecimiento, la hiperpigmentación inflamatoria y el lentigo solar.

En el diagrama 4 se resumen las indicaciones y las concentraciones relativas de AP que se usan para tratar las enfermedades de la piel.

Los efectos secundarios son descamación, costras en las áreas de piel más fina, sensación intensa de picor y quemazón. El ácido pirúvico emite vapores irritantes para la mucosa respiratoria superior, por lo que es importante ingerir líquido durante la aplicación.

En la tabla VI se resumen las ventajas y desventajas del AP.

VII. CONCLUSIONES

Para concluir, la exfoliación química es una opción de tratamiento de numerosos trastornos pigmentarios y de cicatrices de la piel. La familiaridad con los nuevos compuestos y técnicas de exfoliación permite conseguir resultados adecuados. La consecución de resultados óptimos está basada en el conocimiento y el desarrollo de la técnica de exfoliación química de forma

Tabla VI. Ventajas y desventajas del AP

Exfoliación química	Ventajas	Desventajas
Ácido pirúvico	– El eritema que produce es muy leve – Produce descamación leve – El periodo postoperatorio es corto – Puede usarse en piel de los tipos III y IV	– Sensación de escozor y quemazón durante la aplicación – Es obligatoria la neutralización – Emite vapores irritantes para la mucosa respiratoria superior

correcta, incluyendo recogida de la historia, pretratamiento, preparación, selección del tipo de exfoliación, comunicación con el paciente y sistemas de mantenimiento. Es bastante improbable que haya complicaciones debidas a la exfoliación si ésta se realiza por un experto. Usada correctamente, la exfoliación química superficial tiene puede llenar un campo terapéutico importante en el conjunto de tratamientos que pueden realizar los dermatólogos y especialistas en cirugía estética.

REFERENCIAS

1. Day DJ, Littler CM, Swift RW, Gottlieb S. The wrinkle severity rating scale: a validation study. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5: 49-52.
2. Marina Landau, MD. Chemical peels. *Clinics in Dermatology* 2008; 26: 200-8.
3. Standard guidelines of care for chemical peels Niti Khunger http://www.ijdvl.com on Monday, March 16, 2009.
4. Fabbrocini G, De Padova MP, Tosti A. Chemical Peels: What's New and What Isn't New but Still Works Well. *Facial Plast Surg* 2009; 25: 329-36. Epub 2009 Dec 18.
5. Khunger N, Sarkar R, Jain RK. Tretinoin peels versus glycolic acid peels in the treatment of Melasma in dark-skinned patients. *Dermatol Surg* 2004; 30: 756-60; discussion 760.
6. Zakopoulou N, Kontochristopoulos G. Superficial chemical peels. *J Cosmet Dermatol* 2006; 5: 246-53.
7. Fischer TC, Perosino E, Poli F, Viera MS, Dreno B; For the Cosmetic Dermatology European Expert Group. Chemical peels in aesthetic dermatology: an update 2009. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009.
8. Grimes PE. Melasma: etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1453-7.
9. Kimbrough-Green CK, Griffiths CEM, Finkel LJ et al. Topical retinoic acid (Tretinoin) for melasma in Black patients—a vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol* 1994;130: 727-33.
10. Lawrence N, Cox SE, Brody HJ. Treatment of melasma with Jessner's solution versus glycolic acid: a comparison of clinical efficacy and evaluation of the predictive ability of Wood's light examination. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 589-93.
11. Cuce LC, Bertino MCM, Scattone L, Birkenhauer MC. Tretinoin peeling. *Dermatol Surg* 2001; 25: 12-4.
12. Tur E, Hohl D, Jetten A, Parizzon R, Frank E. Modifications of late epidermal differentiation in photoaged skin treated with topical retinoic acid cream. *Dermatology* 1995; 191: 124-8.

Vitamina C

VIRGINIA SANZ-MOTILVA[1], ANTONIO MARTORELL-CALATAYUD[2]

[1]RESIDENTE DE TERCER AÑO DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE. MADRID.
[2]ADJUNTO DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DE MANISES. VALENCIA.

Resumen: La vitamina C o ácido ascórbico es un potente antioxidante hidrosoluble sintetizado por múltiples plantas y animales. Es una sustancia biológica con gran potencia reductora que interviene en numerosos procesos bioquímicos. Debido a ello, funciona como cofactor, complemento enzimático, co-sustrato o antioxidante en una gran variedad de reacciones y procesos metabólicos.

El ácido ascórbico reporta numerosos beneficios dermatológicos fundamentalmente por su poder antioxidante y en menor medida por sus propiedades antiinflamatorias unido a su capacidad para inducir la formación del colágeno dérmico ayudando a combatir el fotoenvejecimiento. Sus efectos se potencian con la combinación de otras moléculas como el ácido ferúlico y la vitamina E así como de terapias físicas como el láser no ablativo.

Debido a todo lo anterior la vitamina C debería de figurar entre las opciones terapeúticas en el manejo de la piel fotoenvejecida.

Palabras clave: Vitamina C. Fotoenvejecimiento. Poder antioxidante. Colágeno dérmico.

Monogr Dermatol 2012; 25: 35-38
DOI:10.4463/MD.2012.25.1.5008

VITAMIN C

Abstract: *Vitamin C, also known as ascorbic acid is a potent water-soluble antioxidant synthesized by multiple plants and animals. It is a biologic substance with a high reducing power involved in numerous biochemical processes. Because of this, it works as a cofactor, enzymatic complement, co-sustrate or antioxidant in a variety of reactions and metabolic processes.*

Ascorbic acid provides numerous dermatological benefits primarily for its antioxidant power and to a lesser extent by its antiinflammatory properties due to its ability to induce the formation of dermal collagen helping to prevent cutaneous photoaging.

Its effects are enhanced by the combination with other molecules such as ferulic acid or vitamin E and physical therapies as non-ablative laser.

Vitamin C should be among the therapeutic options in the management of photoaged skin.

Key words: *Vitamin C. Photoaging. Antioxidant power. Dermal collagen.*

Monogr Dermatol 2012; 25: 35-38
DOI:10.4463/MD.2012.25.1.5008

I. DEFINICIÓN

La vitamina C o ácido ascórbico es un potente antioxidante hidrosoluble sintetizado por múltiples plantas y animales. Fuentes importantes de vitamina C son las frutas cítricas, tomates, patatas, coles de Bruselas, coliflor, brócoli, fresas, calabazas y espinacas[1].

II. ASPECTOS HISTÓRICOS

La vitamina C ha tenido un papel destacado en la historia. Las manifestaciones clínicas del escorbuto ya fueron descritas en el antiguo Egipto, Grecia y el Imperio Romano. Dicha enfermedad fue una causa muy importante de morbi-mortalidad en la gran hambruna de la patata europea, durante la guerra civil de los Estados Unidos, en la fiebre del oro y en las primeras exploraciones al polo Norte. En el siglo XVIII el capitán James Cook fue uno de los primeros en demostrar que los marineros que pasaban largas temporadas en el mar podían evitar el escorbuto con una dieta rica en vegetales[2,3].

III. METABOLISMO

A diferencia de muchos animales y plantas, los humanos no podemos generar la vitamina C debido a la falta de la enzima L-gluconolactona oxidasa, necesaria para su produc-

Figura 1. *Las frutas cítricas constituyen fuentes ricas en vitamina C.*

ción. Por ello, necesitamos obtenerla a través de la ingesta de frutas cítricas y vegetales. El ácido ascórbico se absorbe en la parte distal del intestino delgado a través de un mecanismo de transporte activo. Una dosis dietética habitual de hasta 100 mg/día es por lo general, completamente absorbida. La ingesta de mayores cantidades de ácido ascórbico no supone una mayor absorción y por tanto la suplementación oral con vitamina C va a generar únicamente un pequeño aumento en la concentración cutánea de la misma[3-5].

La concentración sanguínea de ácido ascórbico está regulada por la excreción renal. La forma oxidada de la vitamina C, el ácido dehidroascórbico, penetra de manera pasiva a través de las membranas celulares y sus mayores concentraciones se alcanzan en la pituitaria, cerebro, leucocitos y el ojo[3,6,7].

IV. FUNCIONES

La vitamina C es una sustancia biológica con gran potencia reductora que interviene en numerosos procesos bioquímicos, incluyendo el metabolismo del hierro y cobre. Debido a ello, funciona como cofactor, complemento enzimático, cosustrato o antioxidante en una gran variedad de reacciones y procesos metabólicos. Provee los electrones necesarios para reducir el oxígeno molecular. Su capacidad antioxidante estabiliza otras moléculas como son el ácido fólico y la vitamina E[8]. Otros aspectos destacables en los que interviene el ácido ascórbico son el transporte de ácidos grasos, la síntesis de neurotransmisores, el metabolismo de prostaglandinas y por último, pero no por ello carente de importancia, en la síntesis de colágeno[3].

V. DÉFICIT

La carencia de vitamina C puede provocar una enfermedad denominada escorbuto, que se caracteriza por alteraciones en los huesos, membranas mucosas y piel. Aparece más frecuentemente en niños entre 6 y 24 meses, adultos con malos hábitos alimentarios, alcoholismo o malnutrición general. Suele comenzar entre 1 y 3 meses tras el inicio de la ingesta insuficiente de vitamina C. Entre los hallazgos cutáneos típicos se encuentran la hiperqueratosis folicular en antebrazos, abdomen y piernas y cabellos en espiral con hemorragias perifoliculares. Son comunes también la hipertrofia gingival con encías erosionadas y sangrantes. Las manifestaciones sistémicas son muy variadas e incluyen debilidad, fatiga, pérdida de peso, depresión, artralgias, diarrea y anemia.

Su tratamiento se basa en la suplementación con ácido ascórbico que conduce a la curación en la mayoría de los casos[9].

VI. USOS GENERALES TERAPÉUTICOS Y PROFILÁCTICOS

Desde el punto de vista médico se ha demostrado su utilidad en la prevención de la enfermedad coronaria y del cáncer. Por otra parte, el ácido ascórbico se ha utilizado en cosmeceútica para combatir el envejecimiento cutáneo[10,11].

6.1. Uso como cosmecéutico

En los últimos años la vitamina C se ha convertido en un cosmeceútico tópico muy popular. El ácido ascórbico ha sido usado en diferentes formulaciones tópicas con la finalidad de estabilizar esta molécula que es tremendamente inestable. La estabilización de la misma no ocurrió hasta 1988 cuando el Doctor Sheldon Pinnell de la Universidad de Duke fue capaz de estabilizar el ácido ascórbico en solución. Además demostró la presencia de ácido ascórbico en la piel días después de la aplicación tópica evidenciando un aumento en la cantidad de colágeno dérmico[12].

Existen tres formas de vitamina C incorporadas a productos cosméticos en forma de cremas, serums y parches. La primera es la forma activa de la misma, el L-ácido ascórbico. El problema es que esta partícula adquiere una tonalidad amarillenta con la exposición al aire ambiental debido a la oxidación de la misma. Por esta razón fueron generados derivados más estables como son el ascorbil-6-palmitato y el fosfato magnésico-ascórbico. La última de ellas es la más estable en solución y emulsión seguida de la ascorbil-6-palmitato siendo el menos activo el L-ácido ascórbico[12,13,14].

6.2. Síntesis de colágeno y elastina

La fabricación de colágeno requiere la hidroxilación enzimática de dos aminoácidos: la prolina y la lisina. El ácido ascórbico funciona como factor esencial para los 2 enzimas que se requieren en la síntesis de colágeno, la propil hidroxilasa (estabiliza la molécula) y la lisil hidroxilasa (fortalece su estructura formando enlaces cruzados). El fallo de este proceso resultaría en una deficiente curación de las heridas, en una formación dentaria defectuosa y en una función insuficiente de osteoblastos y de los fibroblastos. Además, se ha demostrado que el ácido ascórbico estimula la síntesis de procolágeno tipo I en cultivos de fibroblastos humanos[15-19].

El ácido ascórbico también parece influir en la síntesis de elastina. Estudios realizados "in vitro" sugieren que esta vitamina disminuye la fabricación de la misma por los fibroblastos. Tal efecto podría ser beneficioso en cuanto a que reduciría la acumulación de elastina que observamos habitualmente en pieles fotoexpuestas[14].

Estudios en los que se comparan los fibroblastos de la piel anciano con la del recién nacido han corroborado sus efectos antiedad. Los fibroblastos ancianos proliferan "in vitro" a una tasa de 1/5 con respecto a los de los recién nacidos. Sin

embargo, cuando se añade vitamina C, las células ancianas proliferan mejor que las jóvenes. Incluso los fibroblastos jóvenes mejoran la proliferación hasta 4 veces cuando se exponen a vitamina C. Además los fibroblastos sintetizan más colágeno en presencia de vitamina C, especialmente los de los recién nacidos[20].

Fitzpatrick y Rostan demostraron en un estudio sobre 10 pacientes, una mejoría estadísticamente significativa en la reducción de arrugas periorales y de la mejilla. Aplicaron tópicamente durante 90 días un complejo de vitamina C que contenía ácido ascórbico hidrosoluble al 10% y tetrahexidecil ascorbato liposoluble al 7% en un gel de polisilicona. Las zonas biopsiadas post-tratamiento que mostraban una mejoría visible presentaban un aumento de colágeno dérmico[21].

Humbert y colaboradores observaron los efectos de una preparación tópica de vitamina C al 5% en 19 pacientes durante 6 meses en un estudio a doble ciego controlado con placebo. Hallaron significación estadística en cuanto a la mejoría en la correción de arrugas, manchas pigmentadas e hidratación[22].

6.3. Actividad fotoprotectora

La sobre-exposición solar puede causar daño cutáneo tanto a corto como a largo plazo, favoreciendo el fotoenvejecimiento prematuro y la aparición de cáncer de piel.

El estudio de la situación de estrés oxidativo al que induce la fotoexposición ha conllevado a la búsqueda de moléculas tanto exógenas como endógenas capaces de prevenir o revertir el daño tisular inducido por la misma, siendo una de ellas la vitamina C. De hecho, la aplicación tópica de esta sustancia antioxidante reduce el daño producido por las radiaciones UVA y UVB[23].

Estudios recientes sugieren que los filtros fotoprotectores protegen sobre todo de la formación de dímeros de timina y del eritema post-solar. Sin embargo, este tipo de producto genera una escasa protección frente a radicales libres. La vitamina C por el contrario, tiene la capacidad de neutralizarlos.

Los antioxidantes no trabajan individualmente en la piel sino que lo hacen sinérgicamente de manera sistemática. Así hay un estudio que demuestra que una solución con ácido ascórbico al 15% y alfa-tocoferol al 1% (vitamina E) induce una protección superior frente a la radiación solar que cualquiera de las dos sustancias por separado. De esta forma, el uso conjunto de vitamina C y E y filtros fotoprotectores optimizaría la protección frente los efectos nocivos de la radiación solar, incluyendo la fotocarcinogénesis y el fotoenvejecimiento[14,24,25].

Posteriormente se demostró que todavía es posible obtener una protección mayor, si añadimos a la solución mencionada previamente ácido ferúlico al 0,5% que aumenta la estabilidad clínica de las vitaminas C y E. A esto se añade una disminución de formación de dímeros de timina y una inhibición de la apoptosis[26].

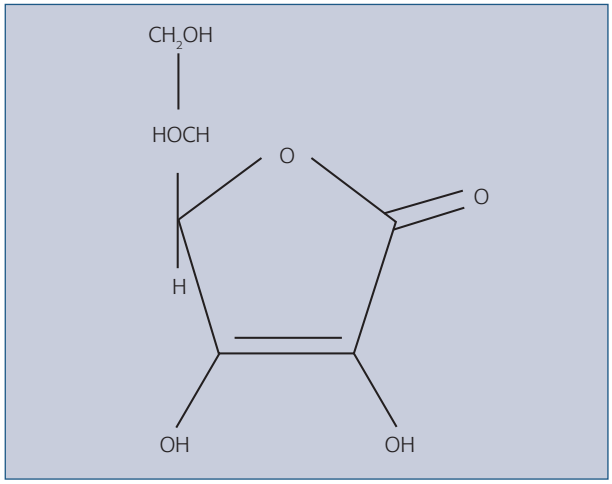


Figura 2. *Estructura química del ácido ascórbico.*

6.4. Actividad antiinflamatoria

La vitamina C induce disminución de la activación del factor de transcripción NF-kB, que está implicado en la producción de gran número de citoquinas proinflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral alfa, interleuquinas 1, 6 y 8.

Cuando es aplicada en formulación acuosa después de la terapia con láser de CO2 hay una disminución de la intensidad de la rubefacción y de su duración (2 meses en comparación con la media de 3-4 meses sin tratamiento)[27].

Ha sido también utilizada como antinflamatorio en algunas enfermedades dermatológicas como es la rosácea con buenos resultados, especialmente en aquellos pacientes que no responden a otras terapias[28].

La combinación de vitamina C con otros cosmeceúticos como son los factores de crecimiento y el retinol junto con técnicas físicas como es el laser no ablativo reporta beneficios contra el envejecimiento incidiendo especialmente en la textura de la piel y en las arrugas[29].

VII. CONCLUSIONES

La vitamina C es una sustancia que reporta numerosos beneficios dermatológicos fundamentalmente por su poder antioxidante y en menor medida por sus propiedades antiinflamatorias y por su capacidad para inducir la formación del colágeno dérmico ayudando a combatir el fotoenvejecimiento. Sus efectos se potencian con la combinación de otras moléculas como el ácido ferúlico y la vitamina E así como de terapias físicas como el láser no ablativo.

Por lo tanto, dado que se ha demostrado la eficacia del ácido ascórbico como cosmeceútico, esta sustancia debería figurar entre las herramientas terapeúticas para el manejo de la piel fotoenvejecida.

REFERENCIAS

1. Food and Nutrition Board-Institute of Medicine. Dietary reference intakes. Thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline, National Academy Press, Washington DC 1998.
2. Carpenter, KJ. The History of scurvy and vitamin C. Cambridge University Press, New York 1986.
3. Pazirandeh S, Lo CW, Burns DL. Overview of water-soluble vitamins. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.
4. Kallner A, Hornig D, Pellikka R. Formation of carbon dioxide from ascorbate in man. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 609.
5. Glatthaar BE, Hornig DH, Moser U. The role of ascorbic acid in carcinogénesis. *Adv Exp Med Biol* 1986; 206: 357.

6. Schorah CJ. The Transport of vitamin C and effects of disease. *Proc Nutr Soc* 1992; 51: 189.
7. Bigley RH, Stankova L. Uptake and reduction of oxidized and reduced ascorbate by human leukocytes. *J Exp Med* 1974; 139: 1084.
8. Jacob, R. Vitamin C. In: Shils, M, Olson, J, Shike, M and Ross editors. Modern nutrition in health and disease, 10th ed. Philadelphia, Lippincot & Wilkins; 2006, p. 467.
9. Ruiz-Maldonado R, Orozco-Covarrubias L. Enfermedades nutricionales. En: Bolognia J, Jorizzo J editors. Dermatología. 1st ed. Madrid, Elsevier; 2004, pp. 703-4.
10. AHA Science Advisory. Antioxidant consumption and risk of coronary heart disease: emphasis on vitamin C, vitamin E, and beta-carotene: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Tribble DL. *Circulation* 1999; 99: 591.
11. Hathcock JN. Vitamins and minerals: efficacy and safety. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 427.
12. Pinnell SR, Yang H, Omar M, Monteiro.Riviere N, DeBuys HV, Walker LC, Wang Y, Levine M. Topical L-ascorbic acid: Percutaneous absorption studies. *Dermatol Surg* 2001; 27: 137-42.
13. Kaplan DL, Moloney SJ, Troy WR, Dickens MS, Pinnel SR. New stabilized ascorbic acid solution–percutaneous absorption and effect on relative collagen synthesis. *Journal of Cutaneous Aging & Cosmetic Dermatology* 1988; 1: 115-21.
14. Farris PK. Cosmeceuticals vitamins: Vitamin C. In: Draelos ZD, editor. Cosmeceuticals. 2nd ed. Philadelphia. Elsevier Saunders; 2009, pp. 51-6.
15. Ronchetti, IP, Quaglino, D Jr, Bergamini G. Ascorbic acid and connective tissue. In: Harris Jr editor. Subcellular biocemistry Ascorbic acid: Biochemistry and biomedical cell biology. 1st ed. New York. Plenum Press;1996, p. 41.
16. Kivirikko KI, Myllyla R. Post-translational processing of procollagens. *Ann Ny Acad Sci* 1996; 11: 250-3.
17. Chung JH, Young SH, Kwon OS et al. Regulations of collagen synthesis by ascorbic acid, transforming growth factor beta and interferon gamma in human dermal fibroblasts cultured in three dimensional collagen gel are photoaging and aged dependent. *J Dermatol Sci* 1997; 15: 188-200.
18. Dumas M, Chaudagne C, Bonte F, Meybeck A. Age related response of human dermal fibroblasts to L-ascorbic acid. Study of type I and III collagen synthesis. *C R Acad Sci III* 1996; 319: 1127-32.
19. Phillips CL, Combs SB, Pinnell SR. Effects of ascorbic acid on proliferation and collagen synthesis in relation to the donor age of human epidermal fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 228-32.
20. Effects of ascorbic acid on proliferation and collagen synthesis in relation to donor age of human fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 228-32.
21. Fitzpatrick RE, Rostan EF. Double-blind, half-face study comparing topical vitamin C and vehicle for rejuvenation of photodamage. *Dermatol Surg* 2002; 28: 231-6.
22. Humbert PG, Haftek M, Creidi P et al. Topical ascorbic acid on photoaged skin. Clinical, topographical and ultrastructural evaluation: double-blind study *vs.* placebo. *Exp Dermatol* 2003; 12: 237-44.
23. Darr D, Combs S, Dunston S, Manning T, Pinnell S. Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage. *Br J Dermatol* 1992; 127: 247-53.
24. Lin JY, Selim MA, Shea CR, Grichnik JM, Omar MM, Monteiro-Riviere NA, Pinnel SR. UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 866-74.
25. Darr D, Dunston S, Faust H. Effectiveness of antioxidants (vitamin C and E) with and without sunscreens as topical photoprotectants. *Acta Derm Venerol* 1996; 76: 264-8.
26. Lin FH, Lin JY, Gupta RD, Tournas JA, Burch JA, Selim MA, Monteiro-Riviere NA, Grichnik JM, Zielinski J, Pinnel SR. Ferulic acid stabilizes a solution of vitamins C and E and doubles its photoprotection of skin. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 826-32.
27. Alster TS, West TB. Effect of topical vitamin C on postoperative carbon dioxide laser resurfacing erythema. *Dermatol Surg* 1998; 24: 331-4.
28. Bergfeld W, Pinnel S. Topical vitamin C. Dialogues Dermatol. *J Am Acad Dermatol* 1996; 38: 1.
29. Rokhsar CK, Lee S, Fitzpatrick RE. Review of photorejuvenation: devices, cosmeceuticals or both? *Dermatol Surg* 2005; 31: 1166-78.

Cosmecéuticos: plantas y metales

JUAN HONEYMAN[1], EMILIA ZEGPI[2]

[1]PROFESOR TITULAR. [2]PROFESOR AGREGADO.
DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE CHILE. CHILE.

Resumen: Existe una gran variedad de plantas de las cuales se extraen principios activos que presentan propiedades benéficas para la piel, las cuales pueden influir en su crecimiento, diferenciación y homeostasis. En las diversas regiones del mundo, hay variedades específicas de plantas que son empleadas por la industria cosmética local.

Los metales también son elementos que se conocen desde la antigüedad por sus efectos a nivel cutáneo. Han sido empleados en forma empírica desde épocas inmemoriales; actualmente se incorporan en preparados cosméticos para retardar o atenuar el envejecimiento, reparar heridas, proteger de la radiación ultravioleta y actuar como agentes antioxidantes y antisépticos.

En el último tiempo, trabajos de investigación científica evaluando tanto las plantas como los metales incorporados en los productos cosméticos están tomando cada vez mayor fuerza. Se están empleando nuevas técnicas para dilucidar los mecanismos a través de los cuales ejercen sus propiedades terapéuticas, así como también para evaluar la inocuidad de estos preparados.

Numerosos estudios se están llevando a cabo para determinar la inocuidad de las sustancias que se aplican en la piel y que están contenidas en los preparados cosméticos.

Las posibilidades terapéuticas de las plantas y metales para beneficiar la piel, son inagotables y estamos en la antesala del poder curativo de éstos.

Palabras clave: Plantas cosmecéuticas. Fitoterapia. Metales cosmecéuticos.

Monogr Dermatol 2012; 25: 39-49
DOI:10.4463/MD.2012.25.1.5009

COSMECEUTICALS: PLANTS AND METALS

Abstract: *A great variety of plants exists of which active principles are extracted, that display beneficial properties for the skin, influencing in its growing, differentiation and homeostasis. In the diverse world regions exists specific plants varieties that are employed by the local cosmetic industry.*

Since ancient times, the metals have been used in an empirical form for the care of the skin. Actually are incorporated in the cosmetics to slow down or to attenuate the aging, repair wounds, protect from UV rays, and act as antioxidant and antiseptic agents.

New technologies are used to understand, the mechanisms of the therapeutic properties and the safety of plants and metals that are incorporated to the cosmetic preparations.

The possibilities of plants and metals to help to improve the skin, are huge and we are in the waiting room of the health power of these.

Key words: *Cosmeceutic plants. Phytotherapy. Cosmeceutic metals.*

Monogr Dermatol 2012; 25: 39-49
DOI:10.4463/MD.2012.25.1.5009

I. COSMECÉUTICOS DERIVADOS DE PLANTAS

Aún cuando el desarrollo que ha venido presentando la industria cosmética" tecnificada" en los últimos años es enorme, existe una gran variedad de ingredientes activos que aún provienen de las plantas, muchas de los cuales se han utilizado por siglos y mantienen su vigencia hasta hoy. Otras se agregan a la gran lista existente de plantas medicinales y que es propia de cada área geográfica de acuerdo a la flora regional propia de cada país.

Los extractos obtenidos de una amplia variedad de plantas tales como: aloe vera, té verde, granada, berries, equináceas, etc., son investigados por sus potenciales propiedades inmunomodulatorias, antiinflamatorias, anticarcinogénicas, fotoprotectoras entre otras. A estos efectos benéficos se le deben sumar probables efectos adversos como irritación o fotodermatitis lo que descarta que sean inocuos, mito tan arraigado en la población:"si deriva de una planta es sinónimo de sano, natural y por ende libre de efectos indeseables". El buen posicionamiento de los productos de belleza aludiendo a su condición de naturales o formulaciones libres de aditivos o con materias primas vegetales, se basa en la premisa de seguridad y pureza, pilares básicos en los productos de la salud.

Los principios activos se pueden encontrar en cualquier región de la planta: hojas, tallos, semillas o frutos, siendo las raíces y la corteza donde habitualmente estos se concentran. Experimentan variaciones en cuanto a la cantidad y calidad dependiendo de las características del suelo y de las condiciones de cultivo de las plantas. Las sustancias activas se extraen por distintos procesos químicos de maceración, destilación u otros, y en muchos casos a través de un proceso industrial muy tecnificado se producen en forma artificial. Estos principios activos se adicionan a distintas presentaciones como jabones o lociones limpiadoras, cremas hidratantes, champú, acondicionadores de pelo etc. para lograr el efecto deseado[1].

Es sabido el lugar que ocuparon las plantas medicinales en el arsenal terapéutico de las tribus aborígenes que colonizaron América, y la vigencia de ellas en etapas posteriores de la historia de la humanidad, tanto en forma de brebajes, como macerados puestos directamente en la piel —vigencia que se conserva hasta la fecha actual— ya que una gran parte de la industria cosmética se sustenta en las plantas para elaborar productos como cremas antienvejecimiento, hidratantes etc.

La lista de plantas con efectos biológicos benéficos (no siempre bien documentados) es enorme, de tal forma que sería imposible revisarlas todas, por lo tanto, escogeremos algunos principios activos para un mayor análisis.

II. PLANTAS CON PROPIEDADES: ANTIINFLAMATORIAS Y ANTIOXIDANTES

II.1. Aloe vera

Es ampliamente usado en la industria cosmética en la fabricación de cremas, jabones, champú. Se emplea el mucílago que se obtiene de las hojas de la planta con aspecto de un gel incoloro que contiene gran cantidad de agua y una compleja mezcla de mucopolisacáridos, aminoácidos y minerales (contiene ácido salicílico que actúa como antiprostaglandínico). Muchas personas emplean las hojas directamente para aliviar dolencias como irritaciones y quemaduras. Existe un estudio en que se le emplea como vehículo para una crema de acetato de hidrocortisona al 1% evidenciando un efecto sinérgico del poder antiinflamatorio del corticoide atribuíble a una mejor penetración del producto[1,2].

II.2. Té verde

Brevaje conocido por años en Oriente y cada vez mas popular en Occidente, deriva de la planta Camellia sinensis, es consumido para beberlo en infusiones y se lo emplea para su aplicación tópica por su alto contenido en flavonoides de estructura fenólica, principalmente las catequinas en concentraciones que van de un 20-40% en el contenido total de las hojas del té verde. De conocidas propiedades cicatrizantes, antioxidantes, fotoprotectoras, antiinflamatorias y anticarcinogenéticas. Estas acciones las ejerce a través de la neutralización de radicales libres, inhibición de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa, característica que comparte con otras plantas como ginkgo biloba , ginseng, equinácea, papayas etc.[3,4].

Los polifenoles del té verde también han sido extensamente estudiados por su capacidad fotoprotectora reduciendo el daño generado al DNA y el eritema inducido por luz ultravioleta. Además suprimen a las metaloproteinasas que degradan al colágeno en una piel fotodañada[5,6]. Se emplea en numerosas cremas antiarrugas y para párpados como atenuantes de ojeras.

Tanto el té verde como el té negro son antioxidantes capaces de prevenir la carcinogénesis inducida por la radiación ultravioleta e inhiben la inducción experimental de tumores en modelos animales[7,8].

II.3. Avena coloidal

Es un complejo proteico de avena finamente granulado (avena antramidas), ingrediente natural conocido por sus propiedades calmantes y antipruríticas.Se adiciona a jabones , polvos para incorporar al baño de tina, geles de limpieza y cremas corporales hidratantes mejorando la estructura de la barrera cutánea en cuadros de dermatitis atópica, psoriasis, piel seca y aliviando el prurito. Tiene una alta capacidad de hidratación y de fijación a lípidos que le permite neutralizar ácidos y bases y así contribuir a la restauración de la barrera cutánea. En su constitución figuran triglicéridos y fosfolípidos como ácido linoleico, linolénico, oleico y esteroles, todos presentes en la barrera cutánea. También polifenoles y saponinas que contribuyen a las propiedades antes mencionadas[9,10].

II.4. Silimarina

Es un extracto del cardo conocido como Silbum marianum, pertenece a la misma familia de las alcachofas y la fracción activa biológicamente es la silibina, que corresponde a un polifenol bioflavonoide y se obtiene de las hojas, semillas y frutos de la planta. Con propiedades antioxidantes(atrapa radicales libres), antiinflamatorias y anticarcinogénicas además de un efecto fotoprotector a través de una disminución de los dímeros de timidina.

Diversos estudios de sus acciones inmunopotenciadoras , antioxidantes y especialmente foto inmunoprotectoras demuestran que inhibe la supresión que produce la radiación ultravioleta UVB de la respuesta a la difenciprona. También inhibe la infiltración de leucocitos y la actividad mieloperoxidasa (50-71%). Por otra parte reduce el H_2O_2 y el óxido nítrico inducido por UVB. La

IL-10 es una citoquina supresora que inhibe la hipersensibilidad por contacto[11]. (Afecta células productoras H202 y de la sintetasa de NO). También reduce la interleuquina IL-10.

Existe un estudio en pacientes portadores de rosácea que demuestra su acción antiinflamatoria al combinarla con metilsulfonilmetano (un potente ,agente fotoprotector) disminuyendo el eritema , prurito y ardor clínicamente mediado por disminución de la liberación de prostaglandina E2 y de la interleuquina IL-1.

La neoangiogénesis propia de este cuadro también se ve retardada al inhibir al factor de crecimiento endotelial[12,13].

II.5. Pycnogenol

Deriva de la corteza del pino marítimo francés, conocido como Pinus pinaster, rico en polifenoles como las catequinas, procianidinas (65-75%), acidos gálico, cafeico y ferúlico, con potente capacidad antioxidante y muy empleado en la industria cosmética moderna para la elaboración de cremas antiarrugas y como suplemento nutricional[14,15].

II.6. Equinácea

Es una planta que contiene gran cantidad de polifenoles y que ha sido muy bien estudiada, son tres la especies mas comercializadas: la Eqinácea angustifolia, la purpúrea y la pallida. Se utiliza toda la planta, siendo la raíz considerada por mucho tiempo la parte mas activa, actualmente las partes aéreas también se emplean para obtener principios activos. Originaria de Estados Unidos, la usaban los indios americanos para contrarrestar el efecto tóxico de las mordeduras de serpientes y picaduras de insectos, mientras que el jugo era empleado para tratar quemaduras y heridas. Todas con reconocida capacidad inmunoestimulante, bactericida, antioxidante y reparadora de la barrera cutánea, ricas en alcamidas y compuestos fenólicos y flavonoides. La porción alcamida le confiere actividad antiinflamatoria inhibiendo la formación de ciclooxigenasa y lipooxigenasa-5[16]. Estudios en animales le confieren incrementos de la respuesta fagocitaria macrofágica y mayor liberación de interferón, factor de necrosis tumoral y las interleuquinas 1, 6 y 10[17].

Se comercializa en presentaciones orales para tratar resfríos comunes y en cremas tópicas para la cicatrización de heridas. Actualmente se investiga su potencial uso en acné al controlar al Propionibacterium acnes y disminuir una serie de citoquinas proinflamatorias[18].

II.7. Cereza del café arábica

Uno de los productos que se están utilizando por su efecto antiedad es el fruto de la planta de café arábica o arbusto del café. Existe un estudio que demuestra un aumento de la síntesis de colágeno, elastina y glicosaminoglicanos además de incrementar la liberación de factor de crecimiento transformante B1 (TGF-B1) y factor estimulante de las colonias macrofágica granulocítica (GM-CSF) por parte de los fibroblastos. Este estudio también pone de manifiesto la capacidad de esta planta de aumentar la expresión de canales de agua Aquaporin 3, un importante indicador de la hidratación cutánea[19].

El Coffee Berry es un extracto del fruto del café, que contiene el grano del café tan popular como bebida caliente, con una alta concentración de antioxidantes fenólicos como ácido clorogénico, ferúlico, quínico y proantocianidinas. El extracto del Coffee Berry es un antioxidante que se obtiene de todo el fruto de la planta de café y que tiene efectos antiradicales libres y fotoprotector UVA y UVB. Como antioxidante es más efectivo que el té blanco, los arándanos y las granadas. Se comercializan una gama de productos que se basan en esta planta, para el cuidado facial y antienvejecimiento[20].

II.8. Berries

También se conocen como frutos del bosque. Son un grupo de "frutas finas" (denominación que se vincula al aspecto comercial y no al botánico) que incluye a un conjunto de especies caracterizadas por su reducido tamaño. Entre ellos destacan el arándano o blueberry *(Vaccinium corymbosum),* la frambuesa roja o raspberry *(Rubus idaeus),* las moras (híbridos del género Rubus), la frutilla o strawberry *(Fragaria ananassa e híbridos)* y el grupo de las grosellas o gooseberry. Entre estas últimas se conocen la grosella espinosa o uva espina *(Ribes grossularia),* grosella negra o cassis *(Ribes nigrum)* y la grosella roja o corinto o zarzaparrilla *(Ribes rubrum).*

Otro grupo de berries son los cherries, como la cereza *(Prunus avium)* y la guinda *(Prunus cerasus).*

Los berries poseen propiedades benéficas para la salud: son ricos en vitaminas C y E, carbohidratos, fibras, azúcares y antioxidantes

Ciertos berries presentes en Chile, como el Calafate *(Berberis microfila),* el Maqui *(Aristotelia chilensis),* tienen un alto contenido en polifenoles glicosilados, especialmente la antocianina, lo que los hace candidatos ideales para ser empleados en preparados cosméticos. La Murta o Murtilla *(Ugni molinae)* especie nativa chilena, ha cobrado gran interés en el área cosmética por contener polifenoles como terpenos y taninos con claras propiedades antioxidantes[21] (figs. 1 y 2).

II.9. Manzanilla o camomilla alemana

Se la utiliza desde la cultura egipcia por sus cualidades medicinales para afecciones gástricas y de la piel. Sigue manteniendo vigencia por sus excelentes propiedades antiirritantes y descongestivas, que le han dado un espacio en el tratamiento de afecciones como dermatitis atópica y de contacto. Además, es muy usada en preparaciones para la rosácea como atenuante del ardor y el eritema propio de este cuadro. Sus cualidades se basan en la presencia principalmente del alfa bisabolol y matricina que se convierte rápidamente en camazuleno durante el proceso de extracción, aceites volátiles con claras propiedades antiinflamatorias y suavizante de la piel a través de una inhibición de la vía de la ciclooxigenasa (COX2). En un estudio realizado en humanos, la manzanilla aplicada como crema tuvo un efecto antiinflamatorio equivalente al 69% de un ungüento de hidrocortisona al 0,25%[22]. Las flores contienen flavonoides como la apigenina y en menor medida quercetina y luteolina. Se presenta en la industria cosmética en productos tan variados como limpiadores, cremas, lociones, filtros solares, champús y acondicionadores de pelo[23]. Existen publicaciones de cuadros de urticaria de contacto y anafilaxis después de la ingestión de infusión de manzanilla con reacción IgE mediada en pacientes atópicos sensibilizados y como reacción cruzada con Artemisa[24,25].

Figura 1. *Planta de Murtilla.*

II.10. Ginkgo biloba

Es un árbol muy resistente proveniente de China y Japón, considerado un fósil viviente ya que data de épocas prehistóricas conviviendo con los dinosaurios. Sus hojas se utilizan para extraer los polifenoles terpenos y flavonoides con efecto antiinflamatorio y estimulante de la circulación con propiedades de antiagregante plaquetario. Su principio activo epigalocatequina 3 galato (EGCG) ha sido evaluado en un estudio de penetrancia que demostró buena absorción en un vehículo de uso cosmético[26].

II.11. Semilla de la uva o vitis vinífera

Este extracto es rico en proantocianidinas y taninos, potentes flavonoides con propiedades antioxidantes actuando como atrapador de radicales libres siendo mas efectivo que vitamina C y E. Un estudio publicado el 2007 randomizado, comparativo, efectuado en pacientes con fotodaño aplicando un suero combinado de V. vinifera asociado a un extracto biotecnológico (Ronacare Hydroine) por 4 semanas, mejoró los principales signos de envejecimiento asociado a UV[27].

Dentro de su composición cabe destacar al resveratrol un derivado polifenólico que se encuentra en altas concentraciones en muchas cepas de vino tinto con claros y comprobados efectos antioxidantes y anticancerígenos, especialmente el cáncer de piel. El isómero trans es mucho mas estable y biológicamente más activo que el cis-resveratrol, además de exhibir buena penetración transepitelial, también se lo encuentra en algunos berries rojos.

Se le atribuyen propiedades protectoras cardiovasculares vía producción aumentada de óxido nítrico, "down regulación" de péptidos vasoactivos, disminución de lipoproteínas de baja densidad oxidadas, inhibición de la ciclooxigenasa, propiedades anticancerígenas modulando las señales de transducción lo cual se traduce en inhibición de la iniciación, promoción y progresión de la neoplasia, además de tener efectos antibacterianos[28,29].

Figura 2. *Arbusto chileno de Maqui.*

II.12. Soja

Es otra planta que contiene antioxidantes flavonoides en gran cantidad, siendo los mas conocidos la daídzeína y genisteína catalogados como fitoestrógenos por su similitud química con los estrógenos con los cuáles comparten muchas de las propiedades farmacológicas, actuando como agonistas selectivos de receptores estrogénicos de superficie y citoplasmáticos, con un efecto estrogénico que atenúa el envejecimiento cutáneo sin el riesgo potencial de los estrógenos. Se sabe que los estrógenos a nivel de la piel aumentan la capacidad de retener agua, efecto mediado por un aumento del contenido de glicosaminoglicanos y colágeno, lo cual favorece la elasticidad cutánea y disminuye las arrugas.

Los fitoesteroles tienen una estructura similar al colesterol. Son extraídos de varias plantas las que incluyen: mantequilla de cacao, coco, olivas, palta, sésamo, semillas de maravilla y soya. Su efecto biológico mayor es actuar como antiinflamatorio, por esto se utilizan en cremas para el tratamiento de las quemaduras solares y de la dermatitis del pañal. También se incorporan en productos para el cuidado del cabello por su capacidad para disminuir las cargas electrostáticas del pelo[30].

La genisteína protege del daño solar al evitar el aumento de las células de quemadura solar, el daño de las células de Langerhans, el daño del ADN, un aumento de p53 y el daño del colágeno[31].

III. COSMÉTICOS QUE BENEFICIAN AL CABELLO

En los preparados vegetales existen diversas vitaminas y nutrientes muchas de las cuales son indispensable para mantener un cabello saludable.

La vitamina A acelera la regeneración y renovación de las células, revitaliza y mejora la elasticidad de los cabellos. La vitamina E mantiene la humedad, firmeza y flexibilidad. La pro-vitamina B5 es hidratante y suavizante del pelo y combate la alopecia.

Los ácidos grasos esenciales no saturados, tabmién conocidos como vitamina F, deben ser aportados en la dieta porque el organismo no puede sintetilizarlos. La carencia de vitamina F, causa una desorganización en el proceso de queratinización del cuero cabelludo, estimulando la aparición de pitiriasis (caspa).

Estos ácidos grasos esenciales no actúan como sustancias activas que reaccionan con otros compuestos como el resto de las vitaminas, sino que pasan a formar parte de las membranas celulares como elementos estructurales. También participan en el transporte de oxígeno por la sangre, regulan la coagulación, y dispersan el colesterol depositado en las venas, además de nutrir todas las células de la piel. Se dividen en dos grupos o series: la serie omega 3 y la omega 6. La primera está presente en los aceites vegetales vírgenes (aunque se destruyen con el calor), las semillas de girasol, los frutos secos y los aguacates. La serie omega 6 se encuentra en los pescados grasos[32,33].

Por otra parte, la deficiencia de Calcio, hace que el cabello se torne frágil y quebradizo. La falta de biotina o vitamina H, que forma parte del complejo B, altera el calcio y por consecuencia el crecimiento del cabello aumentando la duración de la fase telogénica, (caída natural del cabello). La vitamina H o biotina interviene en la formación de la glucosa a partir de los carbohidratos y de las grasas. En general es muy poco probable la carencia de esta vitamina en la dieta. La vitamina H se halla presente en muchos alimentos, especialmente en los frutos secos, frutas, leche, hígado y en la levadura de cerveza. También se produce en la flora intestinal[34].

Diversos preparados cosméticos obtenidos de vegetales contienen estos nutrientes y son beneficiosos para la salud capilar. Entre ellos destacan el extracto de almendras que tiene una acción hidratante, forma una película alrededor de los cabellos, protegiéndolos de las agresiones externas. También se utiliza el extracto de avellana, conocido como Hamamélis, que fortalece el cuero cabelludo y es levemente astringente. También se indica el extracto de uva, rico en antioxidantes naturales y con acción hidratante del cabello. Otro producto beneficioso es el extracto del pomelo (Grapefruit) que normaliza la función sebácea del cuero cabelludo y se puede emplear para tratar la pediculosis[35].

Con estas recomendaciones, buena provisión de frutas, legumbres, champús y cremas nutritivas, no hay temor a cabellos secos y quebradizos[36].

IV. AGENTES BLANQUEADORES O DESPIGMENTANTES

El agente blanqueador más usado en todo el mundo es la hidroquinona, compuesto químico hidroxifenólico que inhibe al complejo enzimático tirosinasa en la formación de la melanina. Se usa en concentraciones que van del 2 al 4% sobre esto es citotóxico, se oxida fácilmente adquiriendo la formulación un color café pero sin alterar sus propiedades terapéuticas. Dentro de los efectos adversos se puede observar la dermatitis irritativa y de contacto alérgica además de producir decoloración de las uñas, no debe usarse en etapas de embarazo y lactancia[37]. Recientemente se han incorporado al mercado nuevos productos de origen vegetal, los cuales analizaremos a continuación.

IV.1. Arbutin

Es un derivado glicosilado de la hidroquinona que se obtiene de diferentes especies vegetales como las hojas de uva ursi, morus nigra, corteza del peral, y actúa de igual forma que la hidroquinona inhibiendo a la tirosinasa, pero para ejercer su acción debe escindir la molécula azucarada, proceso enzimático que se efectúa en la superficie cutánea y que la hace menos irritante. Se utiliza en concentraciones que van el 2 al 5%[38].

IV.2. Ácido kójico

Es un compuesto con propiedades antioxidantes y blanqueadoras. Es producido por la levadura de Koji (Aspergillum orizae) originaria de Japón. Su mecanismo de acción es inhibir la melanogénesis a través de su unión a la catecolasa -principal fracción proteica del complejo tirosinasa- y por un efecto quelante del ión cobre, que actúa como cofactor en el proceso de formación de la melanina.

En concentraciones menores del 2% es seguro y prácticamente no se absorbe y no penetra a la circulación[39].

IV.3. Ácido azelaico

Es un ácido dicarboxílico que se obtiene de levaduras como el hongo lipofílico Pityrosporum ovale, actúa inhibiendo en forma competitiva a la tirosinasa y las concentraciones usadas van desde 15 al 20%. Este principio activo se usa en otras patologías como acné y rosácea por su efecto antiinflamatorio y antiproliferativo[40].

IV.4. Extracto de licorice

Contiene glabidrin y liquiritin los cuales actúan regulando la pigmentación y tienen efectos inmunoestimuladores sobre los linfocitos T[41]. Su principal ingrediente activo es el glabridin en su porción hidrófoba a concentraciones de 10-40%, se obtiene de la raíz de la planta leguminosa Glycyrrhiza glabra que actúa como despigmentante inhibiendo la formación de melanina a través de una inhibición de la tirosinasa. El liquiritin es otro ingrediente activo que aclara la piel a través de la dispersión del pigmento melanina. Hay escasos estudios controlados pero una publicación en animales "guinea pigs" pigmentados a los cuales se les aplicó glabidrin 0,5% + radiación UV muestra disminución de la pigmentación en los animales testeados[42].

Es conocida su actividad antitinflamatoria y antirradicales libres inhibiendo la producción de anión superóxido y la vía de la ciclooxigenasa , por lo cual se le usa para tratar la Dermatitis atópica[43].

Actualmente se prefiere utilizar una combinación de estos agentes despigmentantes ya que actúan en forma sinérgica potenciando sus efectos terapéuticos[44].

IV.5. Soja

La soya y los productos basados en ella son beneficiosos para la salud, nutrición y tiene diversos efectos dermatológicos. Son útiles en la prevención del fotodaño, fotoenvejecimiento, carcinogénesis cutánea y la pigmentación de la piel.

Los inhibidores de la serin proteasa derivada de la soya afectan la pigmentación al inhibir la fagocitosis de melanosomas por los queratinocitos mediada por el receptor activado de la proteasa-2. Los productos derivados de la soya que tienen inhibidores de la serin proteasa, representan una forma nueva y segura para tratar la hiperpigmentación[45].

V. PLANTAS USADAS EN ACNÉ Y SEBORREA

V.1. Aceite del árbol australiano del té

También se conoce como "Tea tree oil" (Melaleuca alternifolia). Es extraído por destilación de sus hojas, conocido por casi un siglo por sus propiedades antibacterianas, antiinflamatorias y efecto antiacneico. Recientes estudios hablan de su poder cicatrizante en heridas cutáneas actuando también sobre estafilococos meticilino resistentes a través de una erradicación de este microorganismo[46].

V.2. Aceite de jojoba (simmondsia chinensis)

Ha sido usado por años en productos como champús y acondicionadores de cabello para pelo graso y también en cremas humectantes. Penetra muy bien las capas de la piel y tiene un efecto antiseborreico y antiirritante leve. Los esteres hidrolizados de jojoba (K-20W) están indicados además en la hidratación de la piel y el cuidado del pelo y las uñas[47].

V.3. Aceite de borraja

La borraja es una yerba anual de 15 a 60 cm de altura. Presenta un tallo erecto y estriado cubierto por unos pelos ásperos y blanquecinos. El aceite que se obtiene de esta yerba contiene triglicéridos de ácidos grasos gamma-linolénico, linoleico y oleico. También tiene alantoína ente otros componentes los cuales son beneficiosos para el manejo del acné. El aceite de borraja ejerce un efecto antiinflamatorio debido a su alto contenido de ácido gamma-linolénico. Es un ácido graso inhibidor de la 5-alfa-reductasa útil para el tratamiento del acné, calvicie, hirsutismo femenino. También se encuentra en aceites provenientes de plantas como la prímula y la conocida como cola de zorro[48].

Otro componente del aceite de borraja es la alantoína, la cual antiguamente se extraía de diversas plantas pero hoy se fabrica a partir del ácido úrico (químicamente glioxil diurea). Se lo considera un suavizante de la piel por sus cualidades queratolíticas es decir ablanda y disuelve la queratina del estrato córneo e induce proliferación celular y en virtud de esta acción se le utiliza en pieles engrosadas e hiperqueratóticas. La crema de baba de caracol contiene alantoína como elemento principal, además de ácido glicólico, vitaminas, colágeno y elastina por mencionar algunos constituyentes[49].

V.4. Ácidos frutales

Ampliamente usados en formulaciones cosméticas por sus propiedades antienvejecimiento. A los compuestos extraídos de variadas plantas tales como el ácido glicólico que deriva de la caña de azúcar, el ácido málico de las manzanas el ácido tartárico de las uvas y el ácido cítrico de los limones , se les conoce como ácidos frutales (el ácido láctico también pertenece a este grupo aunque deriva del suero de la leche). De los alfa hidroxiácidos el más utilizado es el ácido glicólico por ser la molécula más pequeña y por lo tanto con óptima penetración de los estratos cutáneos. A bajas concentraciones —menos del 10%— estos actúan como ácidos débiles, debilitando las uniones intercelulares de las capas cutáneas más externas y favoreciendo la renovación celular. A nivel dérmico estimulan la producción de nuevas fibras de colágeno y elástica (a concentraciones moderadamente altas y por tiempos prolongados).

La piel adquiere un aspecto más juvenil mejorando su textura con atenuación de arrugas finas y de las manchas pigmentarias.

Los hidroxiácidos son también muy utilizados en patologías como: acné, rosácea, fotoenvejecimiento, desórdenes pigmentarios, psoriasis, etc.

Los ácidos frutales actúan también como humectantes, atrapando agua y mejorando el aspecto de la piel en forma inmediata y de efecto más prolongado que los agentes humectantes corrientes. Los efectos adversos no son frecuentes pero van desde eritema, prurito a sensación de ardor[50].

VI. METALES EN COSMECÉUTICA

Los minerales son sustancias inorgánicas esenciales para el metabolismo adecuado del ser humano, los cuales son aportados en forma externa por la dieta ya que no pueden ser producidos por el organismo. Estos actúan en diversos procesos enzimáticos relacionados con la inmunidad y cicatrización de la piel, de hecho la piel es especialmente sensible a su déficit. Analizaremos algunos de los metales que se emplean en los productos cosmecéuticos.

VI.1. Zinc

Es uno de los metales más utilizados en la piel. El zinc tópico en forma de iones bivalentes de zinc proporciona una fotoprotección cutánea como antioxidante por dos mecanismos diferentes. Uno de ellos es por el reemplazo de las moléculas activas de la óxido-reducción en las proteínas y las membranas celulares al igual que lo hacen el cobre y el hierro. El otro mecanismo es por la inducción de la síntesis de metalotioneína y proteínas ricas en sulfhidrilo, los cuales protegen de la acción de los radicales libres[51].

El óxido de zinc se usa como regenerador de la piel. La "pasta Lassar" ampliamente conocida y vigente hasta hoy se basa en su contenido de óxido de zinc para tratar dermatitis del pañal e irritaciones de la piel), y por su capacidad fotoprotectora mediante un efecto físico de dispersión y reflexión de la luz UV y también como antioxidante. Estas nano partículas se posicionan en la superficie cutánea sin penetrar, lo cuál les confiere un perfil de seguridad para su uso en filtros solares[52]. En los procesos de cicatrización los requerimientos de este metal se incrementan de forma notoria siendo el óxido de zinc la forma óptima por su mayor biodisponibilidad[53]. El óxido de zinc también se emplea para tratar cicatrices hipertróficas[54].

Diversas indicaciones en dermatología tienen las sales de este metal. Se emplea en forma de sulfato de zinc el cual tiene propiedades antisépticas e inmunomoduladoras. Existen reportes que incorporan la solución de sulfato de zinc al 10% en tratamiento del melasma[55].

También se utiliza el undecilenato de zinc y piritionato de zinc como antifúngico y formulados estos últimos como polvo o champú respectivamente para tratar micosis pedis y pitiriasis capitis[56]. El champú de zinc también se utiliza en dermitis seborreica, psoriasis y foliculitis del cuero cabelludo[57]. Otra indicación es el uso de una crema conteniendo un gel de zinc, como profiláctico de la dermatitis de contacto por los guantes de látex[58].

VI.2. Selenio

Es otro compuesto que se emplea en cosmética por su capacidad antioxidante al intervenir en vías enzimáticas responsables de la reducción de especies de oxígeno reactivas como la glutatión peroxidasa.

Las aguas termales —tan empleadas en dermatología— provenientes de distintas regiones y filtradas por el subsuelo en su recorrido a la superficie son aguas mineralizadas que contienen según de donde provengan distintos minerales. Pueden contener calcio, magnesio, bicarbonato y cantidades significativas de sílice, que le confieren propiedades antirradicales libres, modulación de las propiedades de barrera de la piel y un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador. Se conocen centros termales europeos de larga data para tratar cuadros dermatológicos como dermatitis atópica, psoriasis, quemaduras extensas, etc.[59].

VI.3. Azufre[60-64]

El azufre es un mineral presente en poca cantidad en el cuerpo humano, nuestro organismo posee alrededor de 300 mg de azufre en forma de ácidos azufrados y está presente en todas las células de nuestro cuerpo ya que forma parte de las proteínas, algunos aminoácidos esenciales (cistina y metionina), enzimas, inmunoglobulinas y de muchas hormonas (insulina, hormonas de la hipófisis, glucagón, etc.). También forma parte de algunas vitaminas como son la tiamina (vitamina B1) y biotina (vitamina B8).

Este elemento químico está presente en el cerebro y en diversos tejidos. encontrándose principalmente en el sistema nervioso. Las proteínas más ricas en aminoácidos azufrados son las de la capa córnea de la piel, de las faneras, del tejido conectivo, los cartílagos y los tendones.

El metilsulfonilmetano (MSM) —una de las mejores fuentes de azufre orgánico— es un compuesto orgánico azufrado, también conocido como metilsulfona o dimetilsulfona, es el metabolito del DMSO (dimetilsulfóxido). Con la fórmula (CH3) 2SO2, presenta el grupo funcional sulfonil y se considera relativamente inerte químicamente. El MSM una molécula pequeña que entra en la piel fácilmente. Como fuente de azufre orgánico es diferente a las diversas formas de azufre elemental incluyendo la volcánica y la coloidal. El MSM tiene una muy buena biodisponibilidad y es un elemento esencial en la alimentación.

El metilsulfonilmetano (MSM) es un componente natural de muchos alimentos que contienen azufre. Entre las principales fuentes de azufre están las legumbres, el ajo, la cebolla, yema cruda de huevo, la coliflor, cebollas, espárragos, zanahorias, castañas, brotes de mostaza, rábanos, espinacas, el puerro, las manzanas, las hojas y tallos de los nabos, la remolacha, las ciruelas, los duraznos y los melones. También es posible encontrarlo en pescados, siendo la leche una de las fuentes más ricas. El MSM se encuentra en forma natural en los alimentos de todos los vertebrados. Existen en el mercado muchos productos naturales que contienen MSM.

La importancia de suplementar con MSM, se debe al hecho de que aunque el azufre se encuentra en varios alimentos de consumo diario, el grado de asimilación puede variar entre las distintas fuentes, dependiendo de las características de dichos alimentos. Además, en ocasiones la cantidad de azufre puede disminuir durante el procesamiento de los alimentos.

Entre las propiedades y funciones del azufre destacan la desintoxicación o eliminación de productos tóxicos. El azufre se une a estos para neutralizarlos y así poder ser eliminados.

El MSM participa en la síntesis de colágeno, protege a las proteínas de la oxidación, actúa como antiinflamatorio y posibilita al cuerpo para recuperar las células y las estructuras de tejido dañadas. Entre Las propiedades del MSM está mitigar el dolor en procesos inflamatorios a nivel de articulaciones, tendones, bolsa sinovial, en problemas del disco intervertebral y en otros muchos procesos musculares y del sistema motriz. El azufre es considerado un excelente complemento de las curas termales y supone una ayuda en el tratamiento para la artritis. Asociado con el manganeso-cobre o el manganeso-cobalto, se utiliza para las afecciones reumáticas, trastornos digestivos, del hígado y de la vesícula biliar.

El azufre es uno de los mayores desinfectantes del organismo y se utiliza contra muchos parásitos. El MSM también se indica en los trastornos de las vías respiratorias y en otorrinolaringología (rinitis, bronquitis, etc.) En las mucosas también funciona como antialérgico al fijarse y bloquear los receptores de los alergenos.

En la piel el azufre facilita la permeabilidad de las paredes celulares facilitando la salida de las toxinas y la penetración de nutrientes, lo cual hace que las células sean más saludables, mejorando así la condición de la piel así como también, del pelo y las uñas. El MSM eleva la elasticidad de la piel y del tejido conectivo y reduce considerablemente la aparición de líneas y arrugas por la edad. También tiene propiedades curativas de regeneración de heridas y quemaduras. Ayuda a prevenir la reticulación del colágeno la principal causa de cicatrices. La cicatrización es mejor cuando se usa azufre por vía oral o en los cosméticos. Incluso cicatrices antiguas pueden ser beneficiadas por la aplicación de cremas y geles que lo contengan.

Por su efecto antiinflamatorio, el MSM se utiliza para tratar diversas patologías de la piel y fanéreos. Se indica en seborrea, acné, eczema, rosácea, alopecia, caída del cabello, psoriasis, trastornos del crecimiento y en alteraciones de las uñas. También se emplea para el tratamiento de la escabiosis[60-62].

El MSM se formula en jabones y cremas para el acné por sus propiedades antiseborreicas. También es utilizado en cremas y geles cosméticos, ya que suaviza la piel, y mejora significativamente el aspecto del rostro. Existe una industria creciente de preparados cosméticos como cremas antiarrugas e hidratantes y jabones por las propiedades ya mencionadas.

El azufre orgánico también puede administrarse oralmente. Es seguro ya que no tiene ninguna relación a los sulfatos, sulfitos o droga azufre. Es considerado como un suplemento nutricional o de alimentos. Se emplea como suplemento dietético para tratar la osteoartritis[63,64].

La ingesta de suplementos con azufre origina una piel suave de todo el cuerpo, lo cual representa un ejemplo de alimentación de la piel de adentro hacia afuera. La asociación de ambos métodos de administración, tópico y oral, permite lograr mejores resultados para el manejo del envejecimiento cutáneo.

VI.4. Cobre

Mineral que exhibe efectos de reparación de heridas en la piel, presenta propiedades antiinfecciosas y antiinflamatorias y a nivel de la melanogénesis es vital actuando como

cofactor a través del complejo tirosinasa. El efecto antioxidante se puede deber a que interactúa con la superóxido dismutasa y la ceruloplasmina. Reduce la descamación y regula la secreción sebácea. Se le adiciona a cremas antiarrugas a través de su efecto estimulante del colágeno y elastina. Las asociaciones de 0,1% de cobre con malonato de zinc son especialmente beneficiosas para el fotoenvejecimiento[65-67].

VI.5. Aluminio

En forma de clorhidrato (sesquiclorhidrato) se utiliza como ingrediente activo en muchos antiperspirantes por su capacidad de fijar el sudor a través de la precipitación de proteínas en los conductos sudoríparos. Un estudio hecho en humanos demuestra la escasa absorción de este metal, con una concentración equivalente a un 2,5% del aluminio absorbido por el intestino mediante los alimentos de la dieta[68-70].

En ancianos es frecuente que se presenten lesiones vesículo-ampollares en las zonas de trauma. El tratamiento de estas lesiones es tanto sistémico como local. El tratamiento local incluye la prevención del trauma y el aseo con antisépticos con soluciones de permanganato de potasio y sub acetato de aluminio[71].

VI.6. Bismuto

El Bismuto es utilizado en la fabricación de productos cosméticos. Con la adición del bismuto se obtiene un pigmento amarillo intenso que protege la piel, los labios, las uñas y el cabello al aplicarlo en estos sitios. El oxicloruro de bismuto es utilizado para darle el efecto perlado al maquillaje.

Tiene propiedades antimicrobianas y hemostáticas y se puede emplear para el tratamiento de heridas facilitando la cicatrización[72].

VI.7. Fierro

Es esencial en la mayoría de las especies vivientes. El hierro es vital para el metabolismo de los elementos nutritivos y el transporte del oxígeno al centro de la célula.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) lo ha aprobado para su uso en productos cosméticos. El óxido ferroso se usa como pigmento y se utiliza en algunas tintas de tatuajes.

Existen cremas con sulfato de hierro que son aconsejadas para las pieles con falta de oxígeno. Se utilizan en cura de 30 días de preferencia por la noche.

El fierro cumple un papel importante en el fotoenvejecimiento ya que cataliza la generación de las especies reactivas de oxígeno (ROS) las cuales actúan como oxidantes. La radiación ultravioleta estimula la generación de estas especies. Sin embargo, el exceso de fierro en la piel es potencialmente tóxico ya que por su actividad catalítica incrementa las ROS. Por este motivo, se están utilizando quelantes de este metal para incorporarlo a los protectores solares. Estos quelantes también se emplean para acelerar la mejoría de las equimosis y hematomas[73]. Su aplicación tópica reduce el eritema, la hipertrofia dermoepidérmica, la formación de arrugas y la aparición de tumores[74].

VI.8. Plata

Diversas cremas que contienen compuestos de plata tienen aplicaciones en el campo de los cosméticos, no sólo como protectores por ser agentes bactericidas, sino también por sus propiedades curativas. En comparación con otros antisépticos, la plata tiene la ventaja de ser eficaz contra un amplio espectro de gérmenes, incluso a pequeñas concentraciones y durante un periodo de tiempo prolongado. A estas ventajas hay que añadir la de ser atóxica.

Preparados combinando plata con óxido de titanio (TiO_2-Ag) u óxido de aluminio (Al_2O_3-Ag) han demostrado ser eficaces para eliminar bacterias como la Escherichia coli y los Estafilococos epidermidis[75].

La plata en nanopartículas es un agente antimicrobiano seguro y eficaz que garantiza una protección y una nutrición total de la piel actuando directamente sobre los microorganismos. También se emplea en el tratamiento de las quemaduras de la piel[76].

Además de sus efectos antimicrobianos y antimicóticos, tradicionalmente se han empleado soluciones al 10% de nitrato de plata en el tratamiento de las verrugas vulgares[77]. Recientemente se han empleado lápices de esta sal para tratar las verrugas[78].

Otros efectos benéficos derivan de los efectos anti inflamatorios de este metal. La crema de plata nanocristalina al 0,5% o al 1%, tiene efectos benéficos similares a los corticoesteroides o los inmunosupresores para el tratamiento de la inflamación[79]. Ropa fabricada con textiles impregnados con plata, mejora los síntomas a las dos semanas en pacientes con eczema atópico[80].

Una importante indicación es el uso de la sulfadiazina de plata al 1% en el tratamiento de las quemaduras, lo cual disminuye el dolor y acelera la cicatrización de las zonas afectadas[81].

Por su gran efecto cicatrizante, también se indican cremas que contienen plata para el tratamiento de las úlceras venosas y las ulceraciones de los diabéticos[82]. Por esta misma razón, además de la capacidad de mantener un adecuado balance bacteriano, se están utilizando vendajes con hidrofibras que contienen este metal para las curaciones de las heridas crónicas[83].

VI.9. Titanio

Los pigmentos de dióxido de titanio también se utilizan como absorbentes de rayos UV en productos para el bronceado, jabones, polvos cosméticos, cremas, pasta de dientes, papel de cigarro y en otros productos de la industria cosmética. Sus propiedades más importantes son: no toxicidad, compatibilidad con las mucosas y la piel, y buena dispersabilidad en soluciones orgánicas[84,85].

VII. EFECTOS ADVERSOS DE LOS COSMECÉUTICOS DE ORIGEN VEGETAL Y MINERAL

Se han descrito diversos efectos adversos originados por los distintos componentes de los cosmecéuticos, tanto de origen vegetal como mineral. Los más frecuentes son las reacciones de alergia de contacto por hipersensibilidad retardada.

Los alérgenos que con mayor frecuencia producen una reacción cutánea con inflamación, eritema, habón y prurito

son: las fragancias, preservantes, colorantes de peluquería, resinas en cosméticos para uñas, filtros solares, emulsificantes, así como los aceites derivados de las plantas y flores empleados en estos productos. Estas sustancias se encuentran en una medida u otra en todos los productos cosméticos, tales como cremas, tinturas de pelo, colonias o perfumes, geles y lacas de uñas, maquillajes, protectores solares, desodorantes, etc.[86].

Las zonas del cuerpo en las que se produce con más frecuencia una dermatitis de contacto por cosméticos son: la cara —en especial los párpados—, pero también se puede observar en el cuello, axilas, brazos, antebrazos y las manos. Mientras que en los labios se pueden dar casos de edema, eritema, descamación, y fisuras[87-90].

Un ejemplo de vegetales que pueden producir alergias lo representan las yerbas de la familia compositae que tiene 15 especies. Se han descrito reacciones alérgicas con las especies arnica german y manzanilla (Chamomilla recutita y Chamaemelum nobile), calendula, echinacea y elecampane[91]. Otro derivado vegetal que produce alergias con frecuencia es el aceite de coco[92]. También son frecuentes las alergias a las fragancias, muchas de las cuales tienen ingredientes de origen vegetal[93].

En relación con los efectos adversos a los metales, así como muchos de los oligoelementos que son benéficos para la piel y anexos, también es riesgoso la presencia de otros iones en preparados de cuidado personal como es el cromo y el cadmio. Un estudio en Nigeria detectó presencia de estos iones en productos para el pelo y cremas medicadas[94].

Finalmente, existen estudios de expertos que analizan los potenciales riesgos para la salud de metales presentes en variados preparados cosméticos tales como: aluminio, calcio, litio, magnesio, kaolín, silicato de zirconio etc., concluyendo que son seguros para aplicados en el ser humano ya que no demuestran teratogenicidad, ya que la gran mayoría no son inhalados. (Fibrosis pulmonar y neumoconiosis se observa en mineros que se exponen a estos minerales)[95].

Diversos comités de expertos evalúan regularmente los productos cosmecéuticos para descartar la existencia de efectos adversos, ya sean por alergia, irritación, toxicidad o sus efectos sistémicos, motivo por el cual estos preparados son cada vez menos peligrosos y por ende más seguros para su uso[96,97].

REFERENCIAS

1. Draelos ZD. Cosmecéuticos. Dermatología Elsevier Saunders, Madrid, 2006. Estética Editor de la serie: Jeffrey S. Dover: Cosmecéuticos. Draelos ZD Capitulo 11 "Plantas cosmecéuticas: parte 1", pp. 71-8.
2. Davis RH, Parker WL, Murdoch DP. Aloe vera as a biologically active Vehicle for hydrocortisone acetate. *J Am Podiatric Med Assoc* 1991; 81: 1-9.
3. Hsu S. Green tea and the skin. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 1049-59.
4. Katiyar SK, Ahmad N, Mukhtar H. Green tea and skin. *Arch Dermatol* 2000; 136: 989-94.
5. Vayalil PK, Mittal A, Hara Y et al. Green tea Polyphenols prevents ultraviolet light-induced oxidative damage and matrix metalloproteinases expression in mouse skin. *J invest Dermatol* 2004; 122: 1480-7.
6. Baumann L, Rodriguez D, Taylor S, Wu J. Natural considerations for skin of color. *Cutis* 2006; 78: 1-19.
7. Zhao J, Jin X, Yaping E. Photoprotective effect of black tea extracts against UVB-induced phototoxicity in skin. *Photochem Photobiol* 1999; 70: 637-44.
8. Hebert JL, Khugyani F, Athar M, Kopelovich L, Epstein EH Jr, Aszterbaum M. Chemoprotection of basal cell carcinomas in the p+c1+/-mouse-green and black tea. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14: 358-62.
9. Kurtz ES, Wallo W. Colloidal oatmeal: history, chemistry and clinical properties. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 167-70.
10. Fowler JF Jr,Woolery-Lloyd H,Waldorf H, Saini R. Innovations in natural ingredients and their use in skin care. *J Drugs Dermatol* 2010; 9 (Suppl. 6): S72-81.
11. Katiyar SK. Treatment of silymarin, a plant flavonoid, prevents ultraviolet light-induced immune suppression and oxidative stress in mouse skin. *Int J Oncol* 2002; 21: 1213-22.
12. Berardesca E, Cameli N ,Cavallotti C et al. Combined effects of silymarin and methylsulfonylmethane in the manegement of rosacea: clinical and instrumental evaluation. *J Cosmet Dermatol* 2008; (7): 8-14.
13. Deep C, Aggarwal R. Chemopreventive efficacy of silymarin in skin and prostate cancer. *Integr Cancer Ther* 2007: 6: 130-45.
14. Maimoona A, Naeem I, Saddiqe Z, Jameel K. A review on biological, nutraceutical and clinical aspects of French maritime pine bark extract. *J Ethnopharmacol* 2011; 133: 261-77.
15. D'Andrea G. Pycnogenol: a blend of procyanidins with multifaceted therapeutic applications? *Fitoterapia* 2010; 81: 724-36.
16. Clifford L, Nair M, Rana J, Dewitt D. Bioactivity of alkamides isolated from Echinacea purpurea. *Phytomedicine* 2002; 9: 249-53.
17. Skopinska -Rozewska E et al. The in vivo effect of Echiunacea purpurea sussus on various functions of human blood leucocytes. *Central European Journal of Immunology* 2003; 28: 126-30.
18. Sharma M, Schoop R, Suter A, Hudson JB. The potential use of Echinacea in acne: control of Propionibacterium acnes growth and inflammation. *Phytother Res* 2011; 25: 517-21.
19. Velasquez Pereda M, De Campos Dieamant G, Eberlin S, Nogueira C, Colombi D, Di Stasi L, De Souza Queiroz M. Effect of Green Coffea arábica L. Seed oil on extracellular matrix components and water-channel expression in *in vitro* and *ex vivo* human skin models. *J Cosmet Dermatol* 2009; 8: 56-62.
20. Farris P. idebenone, green tea and Coffeeberry extract: new and innovative antioxidants. *Dermatol Ther* 2007; 20: 322-29.
21. Ruiz A, Hermosín-Gutiérrez I, Mardones C, Vergara C, Herlitz E, Vega M, Dorau C, Winterhalter P, von Baer D. Polyphenols and antioxidant activity of calafate (Berberis microphylla) fruits and other native berries from Southern Chile. *J Agric Food Chem* 2010; 58: 6081-9.
22. Grais M. Role of colloidal oatmeal in dermatologic treatment of the aged. *AMA Arch derm Syphilol* 1953; 68: 402-7.
23. Grassi A, Palermi G, Paradisi M. Study of tolerance and efficacy of cosmetic preparations with lenitive action in atopic dermatitis in children. *Clin Ter* 2000; 151: 77-80.
24. Foti C, Nettis E, Panebianco R, Cassano N, Diaferio A, Pia DP. Contact urticaria from Matricaria chamomilla. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 360-1.
25. Subiza J, Subiza JL, Hinojosa M, Garcia R, Jerez M, Valdivieso R, Subiza E. Anaphylactic reaction after the ingestion of chamomile tea: a study of cross-reactivity with other composite pollens. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 353-8.
26. Dal Belo SE, Gaspar LR, Maia Campos PM, Marty JP. Skin penetration of epigallocatechin-3-gallate and quercetin from green tea and Ginkgo biloba extracts vehiculated in cosmetic formulations. *Skin Pharmacol Physiol* 2009; 22: 299-304.
27. Cornacchione S et al. *In vivo* skin antioxidant effect of a new combination based on a specific Vitis vinifera shoot extract and a biothecnological extract. *J Drugs Dermatol* 2007: 6: S8-13.
28. Athar M, Back JH,Thang X, Kim KH et al. Resveratrol: a review of preclinical studies for human cancer prevention. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 224: 274-83.
29. Baxter R. Anti-aging properties of resveratrol: review and report of a potent new antioxidant skin care formulation. 2008; 7: 2-7.
30. Verdie R, Sevrain S, Bonte F, Gilchrest B. Biology of estrogens in skin implications for skin aging. *Exp dermatol* 2006; 15: 83-94.
31. Widyarini S, Husband AJ, Reeve VE. Protective effect of the isoflavonoid equol against hairless mouse skin carcinogenesis

induced by UV radiation alone or with a chemical cocarcinogen. *Photochem Photobiol* 2005; 81: 32-7.
32. Daniells S, Hardy G. Hair loss in long-term or home parenteral nutrition: are micronutrient deficiencies to blame? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 690-7.
33. Gruber JV, Bouldin L, Lou K.Can a topical scalp treatment reduce hair bulb extraction? *J Cosmet Sci* 2007; 58: 369-74.
34. Zempleni J, Hassan YI, Wijeratne SS. Biotin and biotinidase deficiency. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2008; 3: 715-24.
35. Abdel-Ghaffar F, Semmler M, Al-Rasheid K, Klimpel S, Mehlhorn H. Efficacy of a grapefruit extract on head lice: a clinical trial. *Parasitol Res* 2010; 106: 445-9.
36. Abbasi AM, Khan MA, Ahmad M, Zafar M, Jahan S, Sultana S. Ethnopharmacological application of medicinal plants to cure skin diseases and in folk cosmetics among the tribal communities of North-West Frontier Province, Pakistan. *J Ethnopharmacol* 2010; 128: 322-35.
37. Grimes PE. An efficacy study of 3 commercially available hydroquinone 4% treatments for melasma. *Cutis* 2007; 80: 497-502.
38. Ertam I, Mutlu B, Unal I, Alper S, Kivcak B, Ozer O. Efficiency of ellagic acid and arbutin in melasma: a randomized, prospective, open-label study. *J Dermatol* 2008; 35: 570-4.
39. Burnett CL, Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD, Liebler DC, Marks JG Jr, Shank RC, Slaga TJ, Snyder PW, Andersen FA.Final report of the safety assessment of Kojic acid as used in cosmetics. *Int J Toxicol* 2010; 29 (6 Suppl.): 244S-273S.
40. Kircik LH.Efficacy and Safety of Azelaic Acid (AzA) Gel 15% in the Treatment of Post-Inflammatory Hyperpigmentation and Acne: A 16-Week, Baseline-Controlled Study. *J Drugs Dermatol* 2011; 10: 586-90.
41. Cheel J, Onofre G, Vokurkova D, Mová L, Neugebauerová J. Licorice infusion: Chemical profile and effects on the activation and the cell cycle progression of human lymphocytes. *Pharmacogn Mag* 2010; 6: 26-33.
42. Yokota T,Nishio H,Kubota Y et al.The inhibitory effect of glabridin from licorice extracts on melanogenesis and inflammation. *Pigment Cell Res* 1998; 11: 355-61.
43. Cronin H, Draelos Z. Top 10 botanical ingredients in 2010 anti-aging creams. *J Cosmet Dermatol* 2010; 9: 218-25.
44. Rigopoulos D, Gregoriou S, Katsambas A. Hyperpigmentation and melasma. *J Cosmet Dermatol* 2007; 6: 195-202.
45. Leyden J, Wallo W. The mechanism of action and clinical benefits of soy for the treatment of hyperpigmentation. *Int J Dermatol* 2011; 50: 470-7.
46. Carson CF, Hammer KA, Riley TV. Melaleuca alternifólia (Tea Tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 50-62.
47. Meyer J, Marshall B, Gacula M Jr, Rheins L. Evaluation of additive effects of hydrolyzed jojoba (Simmondsia chinensis) esters and glycerol: a preliminary study. *J Cosmet Dermatol* 2008; 7: 268-74.
48. Liao S. Androgen action: molecular mechanism and medical application. *J Formos Med Assoc* 1994; 93: 741-51.
49. Araújo LU, Grabe-Guimarães A, Mosqueira VC, Carneiro CM, Silva-Barcellos NM. Source. Profile of wound healing process induced by allantoin. *Acta Cir Bras* 2010; 25: 460-6.
50. Kornhauser A, Coelho SG, Hearing VJ. Applications of hydroxy-acids: classifications, mechanisms, and photoactivity. *Clin Cosmet Investing Dermatol* 2010; 3: 135-42.
51. Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, Pinnell SR. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *Int J Dermatol* 2002; 41: 606-11.
52. Osmond MJ, Mc call MJ.Zinc oxide nanoparticles in modern sunscreens: an analized of potential exposure and hazard. *Nanotoxicology* 2010; 4 (1): 15-41.
53. Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, Pinnell SR. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *Int J Dermatol* 2002; 41: 606-11.
54. Aksoy B, Atakan N, Aksoy HM, Tezel GG, Renda N, Ozkara HA, Onder E. Effectiveness of topical zinc oxide application on hypertrophic scar development in rabbits. *Burns* 2010; 36: 1027-35.
55. Khalifa S, Sabeeh AA, Hussam AS. Topical 10% Zinc Sulfate Solution for treatment of melasma. *Dermatol Surg* 2008; 34: 1346-9.
56. Mayser P, Argembeaux H, Rippke F. The hair strand test - a new method for testing antifungal effects of antidandruff preparations. *J Cosmet Sci* 2003; 54: 263-70.
57. Kerr K, Schwartz JR, Filloon T, Fieno A, Wehmeyer K, Szepietowski JC, Mills KJ. Scalp stratum corneum histamine levels: novel sampling method reveals association with itch resolution in dandruff/seborrhoeic dermatitis treatment. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 404-8.
58. Modak S, Gaonkar TA, Shintre M, Sampath L, Caraos L, Geraldo I. A topical cream containing a zinc gel (allergy guard) as a prophylactic against latex glove-related contact dermatitis. *Dermatitis* 2005; 16: 22-7.
59. Merial-Kieny C, Castex-Rizzy N, selas B, Mery S, Guerrero D. Avéne thermal spring water : an active component with specific properties. *JEADV* 2011; 25 (Suppl. 1): 2-5.
60. Draelos ZD. The multifunctionality of 10% sodium sulfacetamide, 5% sulfur emollient foam in the treatment of inflammatory facial dermatoses. *J Drugs Dermatol* 2010; 9: 234-6.
61. Keri J, Shiman M. An update on the management of acne vulgaris. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2009; 2: 105-10.
62. Jin-gang A, Sheng-xiang X, Sheng-bin X, Jun-min W, Song-mei G, Ying-ying D, Jung-hong M, Qing-qiang X, Xiao-Peng W. Quality of life of patients with scabies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 1187-91.
63. Magrans-Courtney T, Wilborn C, Rasmussen C, Ferreira M, Greenwood L, Campbell B, Kerksick CM, Nassar E, Li R, Iosia M, Cooke M, Dugan K, Willoughby D, Soliah L, Kreider RB. Effects of diet type and supplementation of glucosamine, chondroitin, and MSM on body composition, functional status, and markers of health in women with knee osteoarthritis initiating a resistance-based exercise and weight loss program. *J Int Soc Sports Nutr* 2011; 8: 8 [Epub ahead of print].
64. Gregory PJ, Sperry M, Wilson AF. Dietary supplements for osteoarthritis. *Am Fam Physician* 2008; 77: 177-84.
65. Carraway JH.Using Aldara, copper peptide, and niacinamide for skin care. *Aesthet Surg J* 2004; 24: 83-4.
66. Bilgin MD, Elçin AE, Elçin YM. Topical use of liposomal copper palmitate formulation blocks porphyrin-induced photosensitivity in rats. *J Photochem Photobiol B* 2005; 80: 107-14.
67. Mahoney MG, Brennan D, Starcher B, Faryniarz J, Ramirez J, Parr L,Uitto J. Extracellular matrix in cutaneous ageing: the effects of 0.1% copper-zinc malonate-containing cream on elastin biosynthesis. *Exp Dermatol* 2009; 18: 205-11.
68. Flarend R,Bin T, Elmore D, Hem SL. A preliminary study of the dermal absorption of aluminium from antiperspirants using aluminium 26. *Food Chem Toxicol* 2001; 39: 163-8.
69. Togel B, Greve B, Raulin C. Current therapeutic strategies for hyperhidrosis: a review. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 219-23.
70. Innocenzi D, Ruggero A, Francesconi L, Lacarrubba F, Nardone B, Micali G. An open-label tolerability and efficacy study of an aluminum sesquichlorohydrate topical foam in axillary and palmar primary hyperhidrosis. *Dermatol Ther* 2008; 21 (Suppl. 1): S27-30.
71. Sami N, Yeh SW, Ahmed AR. Blistering diseases in the elderly: diagnosis and treatment. *Dermatol Clin* 2004; 22: 73-86.
72. Serena T,Parnall LK, Knox C, Vargo J, Oliver A, Merry S, Klugh A, Bubar N, Anderson N, Rieman L, Walnoha W, Smith H, Rice S. Bismuth subgallate/borneol (suile) is superior to bacitracin in the human forearm biopsy model for acute wound healing. *Adv Skin Wound Care* 2007; 20: 485-92.
73. Kitazawa M, Iwasaki K, Sakamoto K.Iron chelators may help prevent photoaging. *J Cosmet Dermatol* 2006; 5: 210-7.
74. Juzeniene A, Juzenas P, Iani V, Moan J. Topical applications of iron chelators in photosensitization. *Photochem Photobiol Sci* 2007; 6: 1268-74.
75. Bala T, Armstrong G, Laffir F, Thornton R.Titania-silver and alumina-silver composite nanoparticles: novel, versatile synthesis, reaction mechanism and potential antimicrobial application. *J Colloid Interface Sci* 2011; 356: 395-403.
76. Jain J, Arora S, Rajwade JM, Omray P, Khandelwal S, Paknikar KM. Silver nanoparticles in therapeutics: development of an antimicrobial gel formulation for topical use. *Mol Pharm* 2009; 6: 1388-401.

77. Ebrahimi S, Dabiri N, Jamshidnejad E, Sarkari B. Efficacy of 10% silver nitrate solution in the treatment of common warts: a placebo-controlled, randomized, clinical trial. *Int J Dermatol* 2007; 46: 215-7.
78. Yazar S, Ba aran E. Efficacy of silver nitrate pencils in the treatment of common warts. *J Dermatol* 1994; 21: 329-33.
79. Bhol KC, Alroy J, Schechter PJ.Anti-inflammatory effect of topical nanocrystalline silver cream on allergic contact dermatitis in a guinea pig model. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 282-7.
80. Gauger A, Fischer S, Mempel M, Schaefer T, Foelster-Holst R, Abeck D, Ring J. Efficacy and functionality of silver-coated textiles in patients with atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 534-41.
81. Muangman P, Pundee C, Opasanon S, Muangman S. A prospective, randomized trial of silver containing hydrofiber dressing versus 1% silver sulfadiazine for the treatment of partial thickness burns. *Int Wound J* 2010; 7: 271-6.
82. Belcaro G, Cesarone MR, Errichi BM, Ricci A, Dugall M, Pellegrini L, Ledda A, Grossi MG. Venous and diabetic ulcerations: management with topical multivalent silver oxide ointment. *Panminerva Med* 2010; 52 (2 Suppl. 1): 37-42.
83. Coutts P, Sibbald RG.The effect of a silver-containing Hydrofiber dressing on superficial wound bed and bacterial balance of chronic wounds. *Int Wound J* 2005; 2: 348-56.
84. Vaithiyanathan R, Sivakumar T. Studies on photocatalytic activity of the synthesised TiO2 and Ag/TiO2 photocatalysts under UV and sunlight irradiations. *Water Sci Technol* 2011; 63: 377-84.
85. Lademann J, Weigmann H, Rickmeyer C, Barthelmes H, Schaefer H, Mueller G, Sterry W. Penetration of titanium dioxide microparticles in a sunscreen formulation into the horny layer and the follicular orifice. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1999; 12: 247-56.
86. Davies RF, Johnston GA. New and emerging cosmetic allergens. *Clin Dermatol* 2011; 29: 311-5.
87. Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Frosch PJ, Uter W; IVDK. Contact allergy to fragrances: frequencies of sensitization from 1996 to 2002. Results of the IVDK*. *Contact Dermatitis* 2004; 50: 65-76.
88. Vigan M. Contact dermatitis due to cosmetics. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 467-71.
89. Vigan M. New allergens in cosmetics. Cosmetovigilance. *Ann Dermatol Venereol* 1997; 124: 571-5.
90. Dooms-Goossens A.Cosmetics as causes of allergic contact dermatitis. *Cutis* 1993; 52: 316-20.
91. Paulsen E.Contact sensitization from Compositae-containing herbal remedies and cosmetics. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 189-98.
92. Emmett EA, Wright RC.Allergic contact dermatitis from TEA-Coco hydrolyzed protein. *Arch Dermatol* 1976; 112: 1008-9.
93. hyssen JP, Menné T, Linneberg A, Johansen JD. Contact sensitization to fragrances in the general population: a Koch's approach may reveal the burden of disease. *Br J Dermatol* 2009; 160: 729-35.
94. Avenimo JG, Yusuf AM, Adekunle AS, Makinde OW. Heavy metal exposure from personal care products. *Bull Environ Contam Toxicol* 2010; 84: 8-14.
95. Elmore AR. Cosmetic ingredient Review expert panel. *Int J Toxicol* 2003; 22 (Suppl. 1): 37-102.
96. Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of Glycyrrhetinic Acid, Potassium Glycyrrhetinate, Disodium Succinoyl Glycyrrhetinate, Glyceryl Glycyrrhetinate, Glycyrrhetinyl Stearate, Stearyl Glycyrrhetinate, Glycyrrhizic Acid, Ammonium Glycyrrhizate, Dipotassium Glycyrrhizate, Disodium Glycyrrhizate, Trisodium Glycyrrhizate, Methyl Glycyrrhizate, and Potassium Glycyrrhizinate. *Int J Toxicol* 2007; 26 (Suppl. 2): 79-112. Review.
97. Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of AloeAndongensis Extract, Aloe Andongensis Leaf Juice, aloe Arborescens Leaf Extract, Aloe Arborescens Leaf Juice, Aloe Arborescens Leaf Protoplasts, Aloe Barbadensis Flower Extract, Aloe Barbadensis Leaf, Aloe Barbadensis Leaf Extract, Aloe Barbadensis Leaf Juice, aloe Barbadensis Leaf Polysaccharides, Aloe Barbadensis Leaf Water, Aloe Ferox Leaf Extract, Aloe Ferox Leaf Juice, and Aloe Ferox Leaf Juice Extract. *Int J Toxicol* 2007; 26 (Suppl. 2): 1-50. Review.

Péptidos, proteínas y factores de crecimiento

R. ORTEGA DEL OLMO[1], H. HUSEIN EL AHMED[2]

[1]DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA. FACULTAD DE MEDICINA. [2]HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN CECILIO. GRANADA

Resumen: Los recientes avances en el conocimiento en los procesos moleculares y bioquímicos que dan lugar al envejecimiento de la piel y a la curación de las heridas cutáneas ha brindado la oportunidad de desarrollar novedosos productos cosmeceúticos, como los péptidos, las proteínas y los factores de crecimiento. Aunque los beneficios de estas sustancias no han sido valorados rigurosamente, la evidencia que apoya su uso es cada vez mayor. Presentamos los péptidos, proteínas y factores de crecimiento más utilizados actualmente en cosmeceútica, su teórico beneficio y potencial uso práctico en dermatología.

Palabras clave: Péptidos cosmecéuticos. Factores de crecimiento. Envejecimiento.

Monogr Dermatol 2012; 25: 50-54
DOI:10.4463/MD.2012.25.1.5010

PEPTIDES, PROTEINS AND GROWTH FACTORS

Abstract: *The recent advances in the knowledge of the bioquemical and molecular processes implicated in the skin aging and cutaneous wound-healing have given the opportunity to develop novel cosmeceutical products such as peptides, proteins and growth factors. Although the benefits of this molecules has not been evaluated rigorously, the evidence to support their use is increasing. We present the most current used peptides, proteins and growth factors in cosmeceuticals, their theorical benefit and their potential practical use in dermatology.*

Key words: *Cosmeceutical peptides. Growth factors. Aging.*

Monogr Dermatol 2012; 25: 50-54
DOI:10.4463/MD.2012.25.1.5010

I. INTRODUCCIÓN

La integridad de la piel es esencial no sólo para que ésta ejerza su función como elemento barrera, sino también para mejorar la apariencia de la piel envejecida. Los péptidos ejercen una importante función en el desarrollo y mantenimiento de la integridad cutánea, por ello, constituyen uno de los grupos de mayor interés dentro de la cosmeceútica.

Los péptidos son pequeñas secuencias de aminoácidos que se han ido incorporando a las fórmulas cosméticas a lo largo de las últimas dos décadas, con objeto de mejorar los signos de envejecimiento cutáneo.

Las arrugas cutáneas se producen por hiperquinesia de los músculos de la piel, por lo que el uso de péptidos que bloqueen las señales de neurotransmisión podría ejercer un efecto cosmético, obteniendo una piel más relajada y lisa. Otro de los mecanismos subyacentes a las arrugas cutáneas consiste en cambios degenerativos en las proteínas que constituyen la matriz extracelular de la dermis, principalmente el colágeno. Los péptidos han mostrado cierta capacidad de regulación sobre los fibroblastos y un control en la producción de componentes de la matriz extracelular[1,2].

Según su mecanismo de acción se distinguen 3 grupos de péptidos utilizados en cosmeútica (tabla I):

- Péptidos de señal.
- Péptidos transportadores.
- Péptidos inhibidores de neurotransmisores.

Obviamente, para obtener un beneficio clínico satisfactorio es necesario que estas sustancias alcancen su diana química en forma activa.

Tabla I. Péptidos utilizados en cosmeceútica

	Efecto *in vitro*	Efecto esperado *in vivo*
Péptidos de señal	Activación de los fibroblastos en respuesta a ruptura de cadenas de colágeno y elastina	Mejoría del aspecto de la piel al aumentar la producción de colágeno
Péptidos transportadores	Transporte de cobre a la piel activando las señales enzimáticas de reparación de heridas	Mejoría del aspecto de la piel al aumentar la producción de colágeno
Péptidos inhibidores de neurotransmisores	Inhibe la liberación de neurotransmisores	Mejoría de las arrugas al disminuir la movilidad muscular

II. PÉPTIDOS DE SEÑAL

Estos péptidos tienen la capacidad de activar las señales celulares que desencadenan la síntesis de colágeno por parte de los fibroblastos. Este mecanismo de aumento en la producción de colágeno se traduciría en una mejor apariencia en la piel envejecida. Gracias a las investigaciones en el proceso de curación de las heridas y en la producción de colágeno por los fibroblastos se han hallado una serie de péptidos implicados en las señales celulares de estos procesos. A través del uso de técnicas de biología molecular y celular, se han podido identificar las secuencias de aminoácidos que configuran estos péptidos de señal y se está avanzado en el uso terapeútico de estos péptidos. Vamos a comentar las características de algunos de estos péptidos de señal:

– *Secuencia Valina-Glicina-Valina-Alanina-Prolina-Glicina:* Se trata de un péptido capaz de estimular la síntesis de colágeno a la vez que disminuye la síntesis de elastina[3,4]. El mecanismo de acción no está claramente definido, aunque parece ser que el péptido se une a unos receptores situados en la membrana de los fibroblastos. Además este péptido ejerce un efecto quimiotáctico sobre los fibroblastos[5,6]. Recientemente, se ha introducido una molécula de ácido palmítico en esta secuencia de aminoácidos aumentando la penetración del péptido a través de la epidermis. El resultado, el palmitol oligopéptido, se comercializa en múltiples productos cosmeceúticos[7].

– *Lisina-Treonina-Treonina-Lisina-Serina:* Es el péptido cosmeceútico de señal mejor conocido y el más utilizado para uso cosmético. Se encuentra en el procolágeno tipo I y ejerce un efecto "feedback" positivo en la síntesis de colágeno tipo 1, tipo 2 y fibronectina, componentes esenciales de matriz extracelular de la dermis[8]. La combinación con ácido palmítico hace que el péptido sea más estable y penetre mejor en la piel. Gracias a esta modificación, el uso de este péptido ha obtenido efectos satisfactorios en la piel: En un estudio a doble ciego frente a placebo de 93 mujeres de raza blanca, se observó que este péptido era muy bien tolerado y mejoraba de forma significativa tanto las arrugas como las líneas de expresión[9].

– *Glicina-L-Histadil-L-Lisina:* Se trata de un péptido transportador, aunque recientemente se ha observado que también ejerce funciones de señal. Cuando no transporta cobre, este péptido aumenta la producción de colágeno al estimular los fibroblastos[10]. Diferentes estudios in vitro e in vivo muestran que la unión del péptido al ácido palmítico mejora la profundidad y longitud de las arrugas además de reducir la rugosidad cutánea[11].

– *Tirosina-Tirosina-Arginina-Alanina-Aspártico-Aspártico-Alanina:* Inhibe la proteinasa C del colágeno. Esta enzima tiene la función de romper el propéptido C del procolágeno tipo 1[12]. Su inhibición daría lugar a una disminución de la degradación del colágeno de la dermis.

– *Lipospondina (Lisina-Fenilalanina-Lisina + Ácido elaídico):* Se trata de un tripéptido unido al ácido elaídico diseñado para ejercer una doble función:

1. Activar el factor de crecimiento latente β (a través del dominio peptídico).
2. Inhibir la colagenasa (a través del dominio lipofílico, el ácido elaídico).

Estudios en cultivos celulares de fibroblastos han mostrado que esta molécula es capaz de elevar los niveles de colágeno y disminuir los niveles de colagenasa[13].

– *Lisina-Valina-Lisina:* Tiene un efecto similar al anterior cuando se combina con ácido palmítico o ácido bistrifluoroacético. Está siendo comercializado actualmente bajo el nombre de palmitoltripéptido-3/5.

– *Fenilalanina-Valina-Alanina-Prolina-Fenialanina-Prolina:* También llamado "Peptamida-6", esta secuencia de aminoácidos fue aislada de extractos de levadura. In vitro, estimula la expresión de genes de la matriz extracelular y otros relacionados con el estrés celular, mientras que in vivo aumenta la firmeza de la piel[14]. El mecanismo de acción aún es desconocido.

III. PÉPTIDOS TRASNPORTADORES

Otro modo en el que los péptidos pueden ser usados en cosmeceútica es estabilizando y transportando el cobre, un elemento muy importante para múltiples reacciones enzimáticas, la angiogénesis y la curación de heridas. Algunas de las reacciones químicas con participación del cobre y los efectos antienvejecimiento en la piel se describen en la tabla II.

El péptido transportador de cobre más estudiado es el tripéptido formado por *Glicina-L-Histadil-L-Lisina.* Se encuentra unido a las proteínas de la matríz extracelular (concretamente a las cadenas de colágeno) y se libera en situaciones de inflamación o herida en la piel. Cuando no transporta cobre, estimula la síntesis de colágeno nuevo actuando como péptido de señal. Sin embargo, su acción como cosmeceútico es mucho más importante cuando está unido al cobre:

1. Eleva los niveles del inhibidor tisular de la metaloproteinasa tipo 1 y tipo 2, contribuyendo al remodelado de la piel envejecida[15].
2. Estimula la síntesis de colágeno tipo 1 y algunos glucosaminoglicanos, concretamente, dermatan sulfato y heparin sulfato[16,17].
3. Favorece la actividad de las enzimas descritas en la tabla II.

Tabla II. Reacciones químicas con participación del cobre. Se describen las enzimas implicadas y el beneficio clínico potencial

Enzima implicada	Proceso metabólico	Efecto antienvejecimiento
Lisil-oxidasa	Síntesis de colágeno y elastina	Mejoría del aspecto de la piel al aumentar la producción de colágeno
Superóxido dismutasa	Eliminación de radicales libres	Disminución del envejecimiento producido por los radicales libres
Citocromo C oxidasa	Producción de energía en la mitocondria Disminución de la oxidación de las células endoteliales	Mejora el aporte sanguíneo de la piel

Gracias a todas estas acciones, este péptido mejora la firmeza y textura de la piel, las arrugas y líneas de expresión y la hiperpigmentación cutánea[18].

IV. PÉPTIDOS INHIBIDORES DE NEUROTRANSMISORES

Constituyen el grupo más reciente de péptidos cosmecéuticos. Se desarrollaron como "imitadores tópicos" de la toxina botulínica, por lo que, actuarían bloqueando la liberación de acetilcolina a nivel de la unión neuromuscular. Evidentemente, para obtener el teórico beneficio clínico es imprescindible que el péptido atraviese la dermis y el tejido celular subcutáneo, y alcance su diana a nivel de la sinapsis neuromuscular. Los péptidos inhibidores de neurotransmisores que se comercializan actualmente en cosmeceútica reducen las arrugas y las líneas de expresión al disminuir las contracciones de los músculos faciales. A continuación presentamos algunos de estos péptidos:

– *Acetil-Glutamina-Glutamina-Metioxil-Glutamina-Arginina-Arginilamida:* Conocida comercialmente como Argirelina®, esta molécula inhibe la liberación de neurotransmisores al interferir en la formación y estabilización del complejo proteico responsable de exocitosis sináptica de acetilcolina. En un estudio abierto en 10 mujeres, esta crema aplicada 2 veces al día produjo una mejoría del 27% en las arrugas periorbitarias tras un mes[19].

– *Pentapéptido-3:* De nombre comercial es Vialox®, la secuencia de aminoácido no ha sido revelada por el fabricante. Este péptido parece actuar de forma similar a la tubocurarina, es decir, como antagonista competitivo del receptor de acetilcolina a nivel de la membrana de la célula muscular. De este modo, se evitaría la contracción del músculo que permanecería relajado. Estudio in vitro e in vivo realizados por el fabricante parecen mostrar eficacia en mejorar el tamaño de las arrugas y la rugosidad cutánea[20].

– *Leufasil®:* Otro péptido de secuencia de aminoácidos no revelada. Tiene un mecanismo de acción similar a las encefalinas. Las encefalinas son opioides endógenos que bloquean la entrada de calcio dentro de la neurona y consecuentemente, inhiben la liberación de acetilcolina en la sinapsis neuromuscular. Según los estudios realizados por el fabricante, esta molécula disminuye la profundidad de las arrugas.

El uso combinado de Leufasil® y Argirelina® parece ejercer un efecto sinérgico[21].

V. PROTEÍNAS

El principal beneficio que se pretende con el uso de las proteínas cosmeceúticas es mejorar la hidratación de la piel. Las proteínas aumentan la cantidad de agua en el estrato corneo con lo que se disminuyen las arrugas debidas a la deshidratación y se mejora la barrera cutánea.

Uno de los beneficios más notables del uso de las proteínas en cosmeceútica es la hidratación del cuero cabelludo. Por lo que se han incorporado a champús y acondicionadores. Los microtraumatismos producidos por el peinado, lavado, secado,… hacen que la corteza del pelo se dañe, dando lugar a unas áreas en donde el folículo piloso presenta orificios a través de los cuales las proteínas de los acondicionadores y champús pueden penetrar. Para que se produzca esta difusión de proteínas, éstas deben tener un tamaño de 1.000-10.000 de peso molecular, y aún así solo una pequeña cantidad de proteínas pasan al folículo a través de esta vía. Sin embargo, se ha observado una mejoría del aspecto de los cabellos de hasta el 10%[22].

VI. FACTORES DE CRECIMIENTO

El uso de factores de crecimiento (FC) en el rejuvenecimiento de la piel es una terapia emergente y prometedora. El mayor conocimiento del papel de los FC en el proceso de curación de las heridas ha despertado gran interés para evaluar el posible papel de estas moléculas en la reparación y remodelado de las estructuras dérmicas. En la tabla III se muestran los factores de crecimiento más importantes implicados en la proliferación de fibroblastos y componentes de la matriz extracelular.

Varios productos cosmeceúticos comercializados actualmente contienen uno o más de estos FC humanos. Los resulta-

Tabla III. Principales factores de crecimiento (FC) asociados a fibroblastos y componentes de la matriz extracelular

Factores de crecimiento	Efecto biológico
FC endotelial unido a heparina	Mitógeno para fibroblastos y queratinocitos
FC de fibroblastos tipo 1, 2 y 4	Mitógeno para fibroblastos y células endoteliales
FC derivado de las plaquetas	Quimiotáctico para fibroblastos y macrófagos Mitógeno para fibroblastos Síntesis de componentes de matriz extracelular
FC similar a la insulina tipo 1	Mitógeno para fibroblastos y células endoteliales
FC transformante β1 y β2	Migración de queratinocitos Quimiotáctico para fibroblastos y macrófagos

dos clínicos muestran que la aplicación tópica de FC mejora los signos de envejecimiento cutáneo[23-25]. A continuación se presenta algunos productos de cosmeceútica basados en los FC:

– *Complejo de Reactivación TNS:* Comercializado por el laboratorio SkinMedica, está constituido por una mezcla de FC, citoquinas y proteínas solubles. Los componentes de este complejo se obtiene de cultivos celulares de fibroblastos de neonatos humanos. Para evaluar la eficacia, se diseño un estudio con 14 mujeres donde la crema se aplicada 2 veces al día durante 60 días. Los resultados se medían mediante profilómetro óptico y biopsia-punch. Se obtuvo una reducción estadísticamente significativa de las arrugas, las líneas de expresión y el foto-daño a nivel periorbitario[23]. Además, los resultados a largo plazo parece ser aún más satisfactorios: La aplicación diaria dos veces durante 6 meses produce una mejoría visible de las arrugas periorbitaria al 3º mes, y dicha mejoría es continua a lo largo de los 6 meses.

– *Crema Biorestauradora Cutánea:* Del laboratorio NeoCutis, esta crema está formada por proteínas celulares, FC y citoquinas obtenidos de cultivos de fibroblastos de fetos humanos. En un estudio clínico en 18 pacientes, la aplicación de la crema dos veces al día durante 60 días produjo una mejoría en las arrugas a nivel perioral y periorbitario. También se observó mejoría en la textura de la piel de mejillas y mentón[25].

– *Serum de Rejuvenecimiento Celular:* Contiene FC transformante β1, ácido ascórbico y extracto de *Cimicifuga racemosa.* La aplicación dos veces al día durante 3 meses produce una mejoría de las arrugas faciales[24].

La barrera cutánea no permite la penetración a través de la piel de moléculas mayores de 500 Daltons. Los FC son moléculas hidrófilas de tamaño superior a los 15.000 Daltons por lo que su penetración cutánea es pobre. Sin embargo, los estudios realizados sobre FC describen claramente el beneficio clínico de estas moléculas. Entonces ¿qué mecanismos de acción explican el efecto de los FC? En primer lugar, la absorción de los FC a través de las glándulas suporiparas y folículos pilosos, y la posterior interacción con los queratinocitos que liberarían las señales químicas para los fibroblastos[26,27]. En segundo lugar, la piel envejecida es más fina y seca, más susceptible a los irritantes y a la penetración de moléculas de mayor tamaño a pesar de encontrarse intacta[28]. Estudios recientes han mostrado que la aplicación tópica de vacunas ejerce un efecto inmunológico, posiblemente gracias al paso de una pequeña cantidad de proteínas a través de la piel intacta[29]. Un fenómeno similar podría producirse cuando los FC son aplicados tópicamente. Por último, se sabe que existe un flujo de comunicación paracrina entre los queratinocitos y los fibroblastos: Los queratinocitos estimulan a los fibroblastos para que produzcan FC y estos estimulan a su vez la proliferación de queratinocitos[30,31]. La penetración de pequeñas cantidades de FC en la epidermis tras la aplicación tópica podría inducir la producción de otros FC por parte de los fibroblastos. Estos FC, entre los que se incluyen el FC derivado de las plaquetas, el FC tranformante alfa y beta, ejercerían un efecto paracrino de activación y proliferación de fibroblastos dérmicos que daría lugar a una regeneración y remodelación de la matriz extracelular[32].

Los estudios clínicos preliminares sugieren que los FC aplicados tópicamente ejercen un beneficio clínico de rejuvenecimiento. El siguiente paso lógico sería llevar a cabo estudios a doble ciego, controlados con placebo para verificar los resultados de estos estudios iniciales.

REFERENCIAS

1. Langholz O, Rockel D, Mauch C et al. Collagen and collagenase gene expression in three dimensional collagen lattices are differently regulated by alpha I beta I and alpha II beta I integrins. *J Cell Biol* 1995; 131: 1903-15.
2. Katayama K, Seger JM, Raghow R, Kang AH. Regulation of extracellular matrix production by chemically synthesized subfragments of type I collagen carboxy propeptide. *Biochemistry* 1991; 30: 7097-104.
3. Kamoun A, Landreau JM, Godeau G et al. Growth stimulation of human skin fibroblasts by elastin-derived peptides. *Cell Adhes Commun* 1995: 3: 273-81.
4. Tajima S, Wachi H, Uemura Y et al. Modulation by elastin peptide VGVAPG of cell proliferation and elastin expression in human skin fibroblasts. *Arch Dermatol Res* 1997: 289: 489-92.
5. Senior RM, Griffen GL, Mecham RP et al. Val-Gly-Val-Ala-Pro-Gly, a repeating peptide in elastin, is chemotactic for fibroblasts and monocytes. *J Cell Biol* 1984: 99: 870-4.
6. Kamoun A, Landeau JM, Godeau G et al. Growth stimulation of human skin fibroblasts by elastin-derived peptides. *Cell Adhes Commun* 1995; 3: 273-81.
7. Sederma: Palmitoyl oligopeptide. http://sederma.fr/ Formulations/DERMAXYL%20_formulations.pdf, Le Perrayen-Ynes Cedex, France, accessed 2006.
8. Katayama K, Armendariz-Borunda J, Raghow R et al. A pentapeptide from type I procollagen promotes extracellular matrix production. *J Biol Chem* 1993: 268: 9941-4.
9. Robinson LR, Fitzgerald NC, Doughty DG et al. Topical palmitoyl pentapeptide provides improvement in photoaged human facial skin. *Int J Cosmet Sci* 2005: 27: 155.
10. Maquart FX, Pickart L, Laurant M et al. Stimulation of collagen synthesis in fibroblast cultures by the tripeptidecopper complex glycyl-L-histadyl-L-lysine-Cu2+. *FEBS Lett* 1988: 238: 343-6.
11. Sederma: Biopeptide CL™. http://www.sederma.fr/ Formulations/BPCL_formulation.pdf; Le Perray-en-Ynes Cedex, France, accessed 2006.
12. Njieha FK, Morikawa T, Tuderman L et al. Partial purification of a pro-collagen C proteinase. Inhibition by synthetic peptides and sequential cleavage of type I procollagen. *Biochemistry* 1982: 21: 757-64.
13. Cauchard JH, Berton A, Godeau G et al. Activation of latent transforming growth factor beta 1 and inhibition of matrix metalloproteinase activity by thrombospondin-like tripeptide linked to elaidic acid. *Biochem Parmacol* 2004: 67: 2013-22.
14. ArchChemicals: Peptamide-6. http://www.archchemicals.com /Fed/PC/Products/Biotechnological/peptamide6.htm, South Plainsfield, NJ, accessed 2006.
15. Simeon A, Emonard H, Hornebeck W et al. The tripeptidecopper complex glycyl-L-histidyl-L-lysine-Cu 2+ stimulates matrix metalloproteinase-2 expression by fibroblast cultures. *Life Sci* 2000: 67: 2257-65.
16. Simeon A, Wegrowski Y, Bontemps J et al. Expression of glycosaminoglycan and small proteoglycans in wounds: modulation by the tripeptide-copper complex glycyl-Lhistidyl-L-lysine-Cu 2+. *J Invest Dermatol* 2000: 115: 962-8.
17. Wegrowski Y, Maquart FX, Borel JP. Stimulation of sulfated glycosaminoglycan synthesis by the tripeptide-copper complex glycyl-Lhistidyl-L-lysine-Cu2+. *Life Sci* 1992; 51:1049-56.
18. Leyden JJ. Skin care benefits of copper peptide containing facial cream. Presented at the American Academy of Dermatology 60th Annual Meeting; 2002 Feb; New Orleans, LA.
19. Centerchem: Argireline®. http://www.centerchem.com/ PDFs/ DArgireline%20w%20stamp.pdf, Barcelona, Spain, accessed 2006.
20. Centerchem: Vialox®. http://www.centerchem.com/PDFs/ VIALOX%20Fact%20Sheet.pdf, Basel Switzerland, accessed 2006.
21. Centerchem: Leuphasyl®. http://www.centerchem.com/PDFs/D Leuphasyl%20w%20stamp.pdf, Barcelona, Spainaccessed 2006.
22. Draelos ZD. From Proteins to Peptides – What They Mean to the Dermatologist. European dermatology review. 2006.

23. Fitzpatrick RE, Rostan EF. Reversal of photodamage with topical growth factors: a pilot study. *J Cosmet Laser Ther* 2003: 5: 25-34.
24. Ehrlich M, Rao J, Pabby A, Goldman MP. Improvement in the appearance of wrinkles with topical transforming growth factor beta(1) and 1-ascorbic acid. *Dermatol Surg* 2006: 32: 618-25.
25. Gold MH, Goldman MP, Biron J. Efficacy of novel skin cream containing mixture of human growth factors and cytokines for skin rejuvenation. *J Drugs Dermatol* 2007: 6: 197-201.
26. Lademann J, Otbert N, Jacobi U, Hoffman RM, Blume-Peytavi U. Follicular penetration and targeting. *J Inves Dermatol Symp Proc* 2005: 10: 301-3.
27. Jakasa I, Verberk MM, Bunge AL, Kruse J, Kezic S. Increased permeability for polyethylene glycols through skin compromised by sodium lauryl sulphate. *Exp Dermatol* 2006: 15: 801-7.
28. Ghadially R, Brown BE, Sequeira-Martin SM, Feingold KR, Elias PM. The aged epidermal permeability barrier. Structural, functional, and lipid biochemical abnormalities in humans and a senescent murine model. *J Clin Invest* 1995: 95: 2281-90.
29. Skountzou I, Quan FS, Jacob J, Compans RW, Kang SM. Transcutaneous immunization with inactivated influenza virus induces protective immune responses. *Vaccine* 2006: 24: 6110-9.
30. Babu M, Wells A. Dermal-epidermal communication in wound healing. *Wounds* 2001: 13: 183-9.
31. Florin L, Maas-Szabowski N, Werner S, Szabowski A, Angel P. Increased keratinocyte proliferation by JUN-dependent expression of PTN and SDF-1 in fibroblasts. *J Cell Sci* 2005: 118: 1981-9.
32. Werner S, Krieg T, Smola H. Keratinocyte-fibroblast interaction in wound healing. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 998-1008.

Protectores solares

M. GARCÍA BUSTINDUY, M. RODRÍGUEZ MARTÍN, N. P. MERINO DE PAZ

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS. LA LAGUNA. TENERIFE

Resumen: La exposición solar en el siglo XXI debe asociarse con el conocimiento y empleo de las medidas oportunas para que se minimicen al máximo los riesgos que comporta, lo que permita al ser humano desarrollar sus actividades laborales o lúdicas con la mayor seguridad.

El espectro electromagnético procedente del sol se compone de diversas franjas de radiación que inciden en mayor o menor medida sobre la superficie de la tierra. Dentro de la franja de radiación ultravioleta hay muchos estudios en relación a su fracción B. Sabemos que se relaciona directamente con la producción de cáncer cutáneo, en especial queratosis actínica y carcinoma escamoso, por vía de la proteína p-53, interfiriendo la transcripción del c-fos y provocando roturas en el ADN celular del epitelio. Sabemos que su acción aparece en las capas suprabasales en las lesiones. Sin embargo, la franja de radiación ultravioleta A, tradicionalmente asociada con el fotoenvejecimiento se sabe actúa provocando mutaciones en la capa basal, dañando el estrato de células madre cutáneas. La radiación infrarroja, menos estudiada, se relaciona con múltiples daños no solo en los fibroblastos, matriz extracelular sino que ha demostrado actividad carcinógena en animales de experimentación. Existen numerosos medios de protección descritos contra la radiación ultravioleta B, algunos también actúan sobre la A y muy pocos sobre los infrarrojos.

Se describen los factores con los que cuenta la piel de forma natural, los aspectos ambientales que favorecen o no la incidencia de la radiación, el empleo de ropa, sombreros y, la gran variedad de fotoprotectores tópicos, tanto químicos como físicos, las franjas del espectro que bloquean, los métodos de medida de su actividad protectora. Los agentes antioxidantes naturales de uso tópico y oral que están introduciéndose en este campo también son tratados.

Palabras clave: Fotoprotector. Filtro solar. Cáncer cutáneo no melanoma. Protección solar. Antioxidantes.

Monogr Dermatol 2012; 25: 55-62

DOI:10.4463/MD.2012.25.1.5011

SUNSCREEN

Abstract: *Solar exposition nowadays should carry on the knowledge and use of those correct habits and attitudes in order to minimize its risks and so, people would be able to work or have fun at the open air more safety.*

The electromagnetic spectrum coming from the sun is made of different band pads that reach the earth surface in different amounts. The ultraviolet bandwidth has been already long studied, in particular the B fraction. We know it participates in cutaneous cancer production in special actinic keratoses and squamous cell carcinoma. Ultraviolet B radiation acts on p-53 protein and interfering c-fos transcription and it causes DNA chain breakings. These facts are known to happen in the suprabasal lesion layers. On the other hand, ultraviolet A radiation, that has been usually associated with photoaging of the skin, is now known to act on the basal skin layer causing mutations and damaging stem cells. Infrared light has been less studied but we know it could be related with fibroblast and extracellular matrix damages and, moreover, carcinogenous activity has already been demonstrated in experimental animals. There are many different sunscreens that block ultraviolet B radiation. Some of them also act against ultraviolet A, but there very few able to block infrared light.

We herein describe skin natural protective factors, environmental factors that may favour or not radiation effects, clothes and hats that can be used to protect and the great variety of topical sunscreens, chemical and physical, the spectrum size they interfere and the protective activity measure methods that has been described. Topical and systemic natural antioxidant agents that are starting to be used in this field of protection are also mentioned.

Key words: *Sunscreen. Sun protection factor. Non melanoma skin cancer. Sun protection. Antioxidant substances.*

Monogr Dermatol 2012; 25: 55-62

DOI:10.4463/MD.2012.25.1.5011

I. INTRODUCCIÓN

Podríamos definir a los protectores solares como el conjunto de medidas que establecemos para reducir el daño que la radiación procedente del "astro rey" (fig. 1) produce en nuestro organismo, en especial en piel, pelo y ojos. Pero, sin duda la protección y la exposición requieren un equilibrio que permita prevenir la aparición de neoplasias sin olvidar todos aquellos efectos beneficiosos que el sol nos proporciona. La evolución de la cultura en referencia a las exposiciones solares ha derivado en conductas distintas a lo largo de los dos o tres últimos siglos. Ahora la constante información, el empleo de campañas educativas[1] en los diferentes medios trata de concienciar y de paliar esta tendencia a la excesiva exposición solar.

II. RADIACIÓN SOLAR

El espectro electromagnético de radiaciones que emite el sol es un continuo de longitudes de onda (fig. 2), capaz de alcanzar en mayor o menor medida la superficie terrestre. Su primera descripción la debemos a Sir Isaac Newton en 1671. La franja denominada ultravioleta fue clasificada en los años 30 en función a sus propiedades como eritematógena, capaz de producir luz negra y propiedades germicidas en A, B y C, respectivamente. La franja de mayor longitud de onda, esto es la radiación ultravioleta A (320-400 nm) (RUVA) es la que, en mayor medida nos alcanza, un 90%[2]. Sin embargo, sólo un 5% de radiación ultravioleta B (280-320 nm) (RUVB)[3] llega a la superficie terrestre. Por último, la radiación ultravioleta C (200-280 nm) (RUVC) es filtrada por el oxígeno atmosférico y absorbida por la capa de ozono.

La RUVB se relaciona directa e indiscutiblemente con la carcinogénesis. Algunos autores han detectado inmunohistoquímicamente altos niveles de la proteína p53 en los cánceres cutáneos no melanoma (CCNM) humanos y en tumores inducidos por UVB en ratones. Este incremento en los niveles de la proteína se asocia con frecuencia a mutaciones del gen p53, que suponen un evento muy temprano en la inducción del cáncer cutáneo por esta radiación[4].

Figura 2. *Imagen del sol el día 30 de mayo de 2011. (Tomada de Solar Dynamics Observatory (SDO) and Atmospheric Imaging Assembly).*

Por otro lado, las roturas del ADN inducidas por RUVB mediante procesos oxidativos interfieren con la inducción de la transcripción del c-fos, lo que resulta incompatible con una transcripción eficiente[5].

Además, se ha podido demostrar que las mutaciones en carcinomas epidermoides y queratosis actínicas provocadas por RUVA se encuentran sobre todo en la capa germinativa basal, mientras que las originadas por RUVB se localizan en la

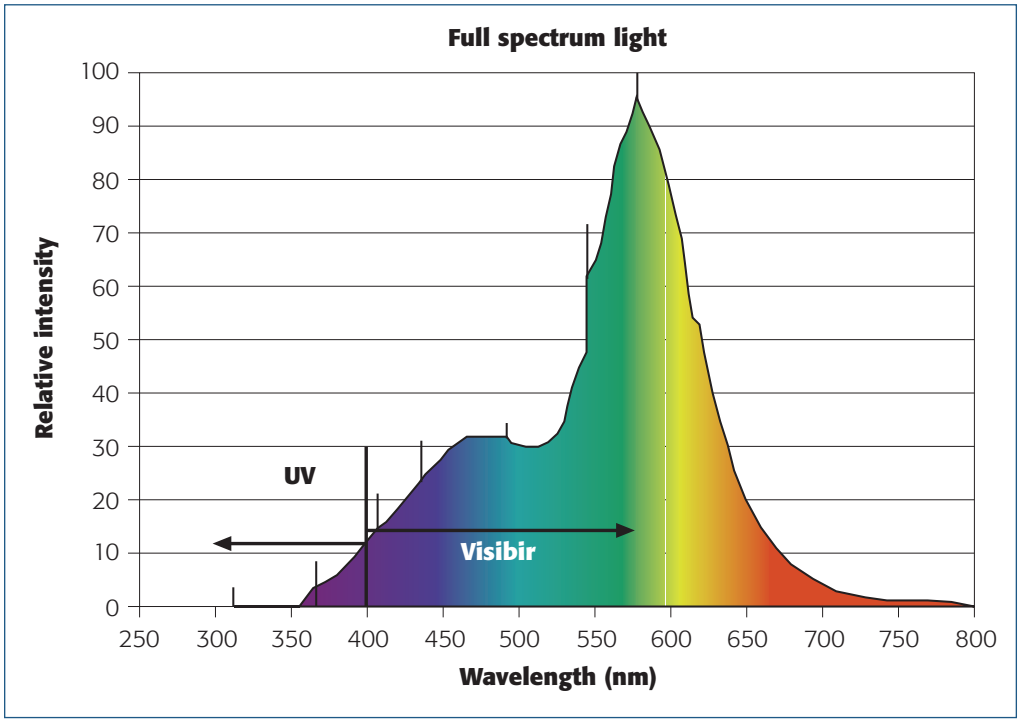


Figura 1. *Espectro de radiación solar con longitudes de onda y energías relativas.*

Tabla I. Fototipos cutáneos según la clasificación de Fitzpatrick.

Tipos de piel	Características	Capacidad de broncearse
I	Piel blanca pálida, Ojos azules/claros, pelo rubio o pelirrojo	Siempre se quema/nunca broncea
II	Piel clara, ojos azules	Quema con facilidad/broncea ligeramente
III	Piel blanca, algo más oscura	Broncea tras quemadura inicial
IV	Piel pardo claro	Quema mínimamente, broncea con facililidad
V	Piel parda/tostada	Raramente se quema, broncea oscuro con facilidad
VI	Piel pardo oscuro o negra	Nunca se quema, siempre broncea oscuro

capas suprabasales de las lesiones. Esto supone que la RUVA, de mayor longitud de onda y, mayor penetración, es un carcinógeno más importante para el compartimento de células madre de la piel y, por ello, su bloqueo es fundamental en la prevención del desarrollo de estos tumores[6].

Por otro lado, es conocido el aumento de la penetración de los UVB por la reducción de la capa de ozono lo que implica un aumento del riesgo de carcinogénesis[7]. Se ha podido estimar que un descenso del 1% en el ozono aumenta la mortalidad debida a melanoma entre un 1 y un 3%[8]. En relación a la incidencia de la RUV en la superficie de la tierra debemos considerar las variaciones en relación con la altitud solar que depende de la localización geográfica, la estación de año y el momento del día[9].

En cuanto a la radiación infrarroja (RIR), en el año 1800, el astrónomo Willeam Herschel publicó su descubrimiento de los "rayos caloríficos" que se encontraban más allá de rojo en la radiación visible[10]. Aunque esta franja de la radiación se conoce desde un año antes que la radiación ultravioleta se le ha prestado mucha menos atención en dermatología. Abarca desde los 760 nm-1 mm y se divide, según la Comisión Internacional de Iluminación en infrarrojos A, B y C [RIRA (760-1.440 nm), RIRB (1.400-3.000 nm), RIRC (3.000 nm-1 mm)].

Recientes estudios muestran que su efecto en los fibroblastos dérmicos puede contribuir al fotoenvejecimiento y a la fotocarcinogénesis. Se ha demostrado que la RIRA incrementa la expresión de la metaloproteinasa-1 de la matriz celular de los fibroblastos cutáneos como la RUV. Actúa a nivel del transcriptoma sobre todo en la matriz de los fibroblastos y ejerce su acción en unas 599 trascripciones, afectando, no sólo a matriz extracelular, sino a la homeostasis del calcio, el sistema de señales de estrés y la apoptosis. Hay estudios que la relacionan con la fotocarcinogénesis en el ratón. Dado que las vías no son iguales en la RUV que en la RIR la fotoprotección debe ser específica para ella[11].

III. FOTOTIPOS CUTÁNEOS

Se trata de una clasificación en la que se correlaciona, dinámicamente el color de la piel con su capacidad de responder ante la RUV con reacciones de quemadura o bronceado. La división es en seis categorías, fototipos I a VI[12] (tabla I).

La melanina es el pigmento natural de la piel que la protege del daño de la RUV. Se sintetiza en los melanocitos, se almacena en los melanosomas que pueden encontrarse dispersos a lo largo y ancho de la epidermis. Sin embargo, son más abundantes en la capa basal donde protegen los núcleos de las células germinales. El almacenamiento y distribución de la melanina es responsable de las diferencias raciales. La melanina es un radical libre estable compuesto de radicales de tipo semiquinona, centrados por oxígeno en la eumelanina y radicales libres centrados por nitrógeno tipo semiquinonimina en la feomelanina. Estos polímeros actúan absorbiendo la radiación, como un tampón redox y como molécula atrapacationes. Las características químicas de la melanina le permiten actuar como intercambiador de uno o dos electrones, así como de dispersador de radicales libres. Su capacidad de actuación, sabemos hoy, se extiende desde la radiación ultravioleta hasta la infrarroja[13,14].

Los melanosomas son más numerosos y grandes, distribuyéndose de forma individual por la epidermis, pudiendo llegar a verse en el estrato córneo en la raza negra y en aborígenes australianos. Sin embargo, los melanosomas en caucásicos Europeos y Americanos, Indios del Este, Japoneses, Chinos y Mongoloides son más pequeños y tienden a agruparse en complejos de dos o más.

De esta manera podemos afirmar que las variaciones en los melanosomas, su distribución y el tipo de melanina presente son responsables de las diferencias en la pigmentación cutánea[15].

IV. PROTECCIÓN SOLAR

- *"Hechos físicos":* se trata, por un lado, del conjunto de circumstancias ambientales que provocan una mayor o menor incidencia/reflexión de la radiación sobre la superficie terrestre y sobre nuestra piel y, por otro, de las medidas de barrera que podemos emplear para dispersarla.

– *Factores ambientales:*
La capa de ozono se localiza en la estratosfera y filtra el 100% de la RUVC (< 285nm). Su concentración no es uniforme a lo largo de la atmósfera en el globo terráqueo, siendo más densa en los polos. Existen observaciones sobre su descenso en el Polo Sur que se asocia al uso de las sustancias cloro-fluoro-carbonadas contenidas en los aerosoles de uso frecuente en la población general. Todo ello aumentaría la incidencia de radiación ultravioleta B y C con un incremento en el riesgo de melanoma[16].
Contaminación ambiental, nubes, niebla. Estos factores pueden contribuir a la dispersión de la radiación ultravioleta, sobre todo de longitud de onda más corta.
Nieve, hielo, el agua reflejan hasta un 85% la RUVB provocando un incremento en su capacidad nociva. La tierra, la arena, dependiendo de su color, tienen este efecto también. Tenemos que considerar que la radiación ultravioleta penetra en el agua hasta 60 cm por lo que no son raras las quemaduras en nadadores.

– *Medidas de barrera:*
- Las prendas de vestir pueden ser un excelente medio de protección. Producen mayor dispersión de la RUVB

que de la RUVA. Esta capacidad puede calcularse con el denominado Factor de Protección Ultravioleta (FPU) que mide la capacidad de penetración de la RUVB y A a través del tejido, empleando un espectrofotómetro[17]. Los factores que contribuyen a su variación vendrían determinados por la composición de la tela (fibra del tejido más apretada, tejido más grueso, lana, sintéticos como el poliéster) o el color más oscuro para dar un mayor factor que el algodón o el lino y el color claro. También influye la conservación y el uso. El lavado de la tela aumenta el FPU, máxime si empleamos sustancias como el Tinosorb®FD durante el mismo o alejamos la prenda de la piel. La ropa holgada incrementa la difusión de los haces de luz.

- Protección de cara y cuero cabelludo con sombreros. Resulta intuitivo, pero es fundamental, que el ala sea ancha, rodee todo el perímetro y sea de un tejido denso. Debe recomendarse la cobertura cuero cabelludo de los pacientes con alopecia androgenética. Algunos estudios indican que la capacidad de fotoprotección en cara y cuello es baja, debiendo emplearse medidas adicionales, sobre todo en niños[18].
- Gafas para protección de cristalino y retina: Se emplean cristales oscuros que, además reducen el deslumbramiento y deben añadirse materiales como el zinc, cromo o el níquel para aumentar la absorción de las longitudes de onda por encima de los 320 nm[19].

• *Biológicos:* la originada por la propia piel en virtud a sus mecanismos físicos para reflejar, dispersar la radiación y absorber (cromóforos) la radiación.

• *Químicos. Fotoprotección química.*
Estas sustancias contienen moléculas o complejos moleculares que pueden absorber, reflejar o dispersar fotones de radiación UV. Para la prevención del eritema y la quemadura solar es fundamental la protección frente a la RUVB, que es la más clásica y desarrollada. Sin embargo, el fotoenvejecimiento es responsabilidad primordial de la radiación menos energética, la RUVA, sin olvidar su demostrado efecto cancerígeno por lo que es necesario su filtrado también. Y queda pendiente un mayor desarrollo de productos protectores frente a IR. Sus efectos, en general, incluyen: absorción directa de fotones, inhibición de la inflamación crónica y modulación de la inmunosupresión así como, inducción de la apoptosis, tener actividad antioxidante directa, mediante el atrapamiento o neutralización de las especies reactivas de oxígeno (ERO) y actividad antioxidante indirecta, induciendo las respuestas citoprotectoras intrínsecas que permiten la detoxificación de los diversos oxidantes[20]. Así mismo, es deseable que los fotoprotectores sean seguros para los seres humanos y para el medio ambiente que los recibe durante su eliminación[21].
La fotoprotección se ha realizado de manera clásica, mediante productos tópicos, sin embargo, asistimos a la aparición de numerosas sustancias con actividad demostrada que se emplean vía oral.

– *Fotoprotección tópica*
Existen numerosos trabajos que muestran la capacidad de los fotoprotectores, sobre todo su uso continuado, para reducir la incidencia de las queratosis actínicas o del carcinoma espinocelular[22-24]. El uso diario de un protector de amplio espectro con alto factor de protección, al menos 25 para RUVB y 14 para RUVA, no sólo previene las quemaduras solares sino reduce la fotoinmunosupresión[25]. Sin embargo, no se ha podido demostrar una reducción en la incidencia de carcinoma basocelular o melanoma[26]. El empleo de fotoprotección diaria no ha demostrado reducción en la capacidad de generación de vitamina D suficiente para causar un daño en el metabolismo óseo[26].

V. MEDIDA DEL FACTOR DE PROTECCIÓN

Los primeros intentos para establecer las bases de la medida de la protección solar y la dosis mínima de eritema se remontan a los años 30. El primer método estandarizado de medida y etiquetado se debe a la Food and Drug Administration de Estados Unidos, primera organización en elaborar una medida del factor de protección solar (FPS) en 1978. La medición propuesta dividía los productos en cuatro categorías, según contuvieran sustancias capaces de conseguir una protección: mínima con FPS de 2 a 4 que suponía poder estar al sol entre dos y cuatro veces más tiempo sin quemarse; moderada, con FPS 4 a 6; media FPS 6-8 y alta con FPS de 8 a 15, que supondría aumentar el tiempo de exposición, sin quemadura solar hasta 15 veces[27]. Más adelante se desarrolló el DIN67501 Standard Method en Alemania en 1984. Las medidas diferían sobre todo en la fuente de UV usada, la lámpara de arco de xenón en FDA y la luz natural y lámpara de mercurio en el método alemán. También variaba la cantidad de producto aplicado en la piel, 2,0 y 1,5 mg por cm^2, respectivamente. El Australian Standard 2504 se desarrolló en Australia en 1986 y aportó la resistencia al agua. Además se desarrollaron y revisaron métodos en otros países.

Dado que las medidas no eran comparables, el *Comité De Liaison Des Associatons Européennes de L'Industrie de la Parfumerie, des Produits Cosmétiques et de Tolilette* (COLIPA)[28], publicó en 1994 su protocolo, En él se introdujeron nuevas técnicas para caracterizar y especificar la fuente de emisión del espectro de UV emitidos (emplean una lámpara de arco de xenón), selección el tipo de piel y medida de sus reacciones por métodos colorimétricos.

La determinación de las reacciones se realiza en voluntarios humanos en los que se determina la dosis mínima de eritema individual sin y con fotoprotector. Se define como la dosis mínima de ultravioleta productora del primer eritema (Minimal Erithema Dose o MED) indiscutible con bordes definidos que aparece sobre la mayor parte del área expuesta entre las 16 y las 24 horas posteriores a la exposición. El factor de protección (FPS) se calcula:

$$FPSi = \frac{MEDi\ (\text{piel protegida})}{MEDi\ (\text{piel no protegida})} = \frac{MEDpp}{MEDpnp}$$

Se emplean para los tests personas de entre 18 y 60 años, un mínimo de 10, con pieles de fototipo I a III y el FPS se calcula como la media de los (i) individuales obtenidos entre los voluntarios.

El método COLIPA define tres estándares que nombra con la letra P: P1 con un FPS de 4 a 4,4, P2 con un FPS de 11,5 a 13,9 y, P3 con un FPS de 14 a 17, conteniendo filtros frente a RUVA y RUVB.

La normativa recomienda el etiquetado de los productos en cinco categorías (tabla II).

Tabla II. Categorías propuestas por COLIPA para el etiquetado de productos fotoprotectores de uso tópico

Categoría	FPS
Bajo	2-4-6
Medio	8-10-12
Alto	15-20-25
Muy alto	30-40-50
Ultra	50+

En su versión más reciente, 2006, varias asociaciones, agrupan esfuerzos en la homogeneización de los conceptos[14], teniendo en cuenta diferentes longitudes de onda y excipientes. Así establecen y caracterizan los siguientes estándares:

Entre los altos: P2 con un FPS de 14,2 a 19,0 y P3 de 13,8 a 18,7 y, el bajo, P7 con un FPS de 4,4 a 5,9.

No existe en Europa, por el momento, ninguna técnica oficial de medición de la capacidad fotoprotectora de un producto frente a la RUVA ni frente a IR, sobre todo A.

➢ *Filtros protectores:*

✓ *Filtros químicos u orgánicos:* Son capaces de incorporar la energía de la radiación UV a su molécula que luego la emiten en forma de calor fundamentalmente[19].

- *Aminobenzoatos*
  - Ácido para-aminobenzoico (PABA): Alta sustantividad pero muy alergénico por lo que se ha desestimado su uso.
  - Ésteres PABA: obtenidos por la adición de grupos hidrocarbonados al PABA. El único aprobado por la FDA es el octil dimetil PABA o Padimato O que presenta una gran capacidad de absorción para los UVB, sobre todo de longitud de onda de 311 nm. Se emplea para aumentar el FPS de los productos. Resistente al agua y a su retirada por el roce y presenta pocos problemas en decolorar la ropa. Se incorpora con facilidad a las fórmulas. Es menos fotoalérgico y no tiene reacciones cruzadas con el grupo para.

- *Cinamatos.* El grupo más empleado en Estados Unidos. Son compuestos solubles en agua, tienen un bajo potencial irritante. Son muy empleados en cosméticos fotoprotectores con color.
  - Octil metoxicinamato: se considera el filtro más potente contra UVB abarcando un espectro de protección desde 270 a 328 nm (más débil que el PABA). Es muy poco tóxico, pero pueden producirse reacciones cruzadas con los cinamatos y las hojas de cacao. Tiene efectos estrogénicos tanto *in vivo* como *in vitro*, pero su absorción sistémica es escasa. Recientemente se ha combinado con el antioxidante nitróxido de piperidina (OC-NO o Tempol®) con lo que el producto resultante es capaz de filtrar RUVA, RUVB, atrapar los radicales libres y reducir la peroxidación lipídica.

- *Salicilatos:* Son compuestos aromáticos. Absorben débilmente la radiación UVB desde los 300 a los 310 nm, por ello se usan en concentraciones elevadas pero, su perfil de sustantividad, fotoestabilidad y seguridad lo permiten.
  - Octil salicilato: no tiene efectos endocrinos, pero puede provocar reacciones fotoinducidas. Mejora la fotoestabilidad de otros filtros.
  - Trolamin salicilato: soluble al agua. Puede provocar reacciones fotoinducidas.
  - Homosalato: usado como estándar en la FDA para la medición del FPS. No ha provocado dermatitis alérgica de contacto.

- *Octocrileno:* Absorbe radiación UV entre los 290 y los 360 nm, sin embargo tiene muy poca sustantividad por lo que se usa para fotoestabilizar la avobenzona. Esta sustancia se emplea mucho en los protectores para pieles grasas, no comedogénicos.

- *Ácido fenilbencimidazol sulfónico:* Protege frente a radiación entres 290 y 320 nm. Muy soluble en agua y, por ello empleado, en muchos productos de uso diario. Casi no provoca reacciones, pero no protege frente a RUVA.

- *Benzofenonas:* sustancias capaces de filtrar un amplio espectro de radiación pero con baja sustantividad. Se consideran los más alergénicos entre los fotoprotectores, hecho que se incrementa al tenerlos que aplicar con frecuencia. Se emplean en productos tópicos y ropa. Se absorben con facilidad pero no tienen efectos sistémicos.
  - Oxibenzona: capaz de absorber entres los 270 y los 350 nm. Es bien tolerada, no irrita, no tiene efectos sistémicos, no es carcinógena ni tiene efectos endocrinos.
  - Avobenzona: Absorbe un amplio rango en la franja de la RUVA, desde los 310 a los 400 nm. Se emplea en muchos productos fotoprotectores. Ha demostrado ser útil en el tratamiento de fotodermatosis como el lupus eritematoso o el prurigo actínico.

- *Filtros químicos de amplio espectro:*
  - Mexoryl®: Absorben radiación ultravioleta A y B (303, 341 nm). Han sido desarrolados por LÓreal® y son capaces de reducir los daños en la piel inducidos por ambas franjas de RUV[30].
    - Mexoryl® SX: Derivado alcanforado cuyo pico de absorción está en 345 nm (UVA I)[31].
    - Mexoryl® XL: benzotriazol con absorción en las franjas UVA y UVB con un máximo a 344 nm.
  - Tinosorb: absorben y reflejan fotones.
    - Tinosorb® M: combinación de moléculas que le permiten absroción en rango UVB y UVA, con su máximo en 358 nm (303, 368 nm).
    - Tinosorb® S: su absorción está sobre todo en RUVA I (310, 340 nm).
  - Sustancias que absorben fotones vehiculizadas en microcápsulas de glass sol-gel, con envoltura de sílice de 1 µm de diámetro (32), con lo que se consigue reducir la penetración del filtro en la piel, mejora su fotoestabilidad y disminuye su potencial alergénico.

✓ *Filtros físicos o inorgánicos:* Son partículas considerablemente grandes que dispersan, reflejan o absorben la RUV, visible e, incluso RIR. En origen se trataba de partí-

culas grandes de 150 a 400 nm, pero actualmente se micronizan empleando tamaños de partículas que permiten menor brillo a los preparados sin aumentar el riesgo de penetración en la epidermis. También pueden encapsularse o combinarse, por ejemplo con cera de Carnauba, lo que proporciona una dispersión estable y aumento del FPS (33).

Hay dos tipos de partículas de uso clásico:

- Óxido de Zinc: todo un clásico en uso desde 1998, en aquellos momentos con partículas de entre 200 y 400 nm poco estético, comedogénico… Actúa fundamentalmente frenando la RUVA I. Fotoestable, no fotorreactivo, no fotocatalítico. Escaso potencial de irritación y sensibilización.
- Óxido de Titanio: no penetra en el estrato córneo. Actúa frenando fundamentalmente UVB y UVA II. Tiene una capacidad teórica de foto-reactivarse produciendo en la cascada de reacciones radicales libres. Pero no existe evidencia que soporte esta hipótesis[33].

Las nuevas formulaciones han micronizado las partículas mejorando la cosmeticidad, pero alterando el espectro sobre el que actúan, por lo que tienden a combinarse con otros filtros.

Se puede aumentar la eficacia de los fotoprotectores añadiendo elementos que reflejen o dispersen la radiación. Se han diseñado unas microesferas que se dispondrían encima de la superficie de la piel combinándose con filtros químicos convencionales. Estas esferas consiguen un aumento en el FPS de un 50-70% (Syntran, Solterra Boost, Solperform, SunSpheres)[21].

Tabla III. Diferentes agentes protectores y su capacidad de filtrado, absorción, reflexión de las diferentes franjas del espectro de radiación ultravioleta A y B

		Absorción			
		UVB	UVA2	UVA1	Visible
Filtros químicos					
	Aminobenzoatos				
	PABA				
	Padimato O				
	Cinamatos				
	Octil metoxicinamato				
	Salicilatos				
	Octil salicilato				
	Trolamin salicilato				
	Homosalato				
	Octocrileno				
	Ac. Fenilbencimidazol sulfónico				
	Benzofenonas				
	Oxibenzona				
	Avobenzona				
	Mexoryl®				
	Mexoryl® SX				
	Mexoryl® XI				
	Tinosorb®				
	Tinosorb® M				
	Tinosorb® S				
Filtros físicos					
	Óxido de zinc				
	Óxido de titanio				
		Baja eficacia protectora			
		Alta eficacia protectora			

✓ *Antioxidantes:* Los productos que clásicamente se han incluido en las fórmulas de los fotoprotectores tópicos son la vitamina C, vitamina E y los β-carotenos[34]. En los últimos años se ha desarrollado una gran actividad investigadora en sustancias naturales que tienen un efecto fotoprotector, no sólo por su efecto antioxidante.

✓ *Carotenoides:* con acción sobre las poliaminas libres inducidas por la RUVA.

✓ *Polifenoles:* Caracterizados por la presencia de un grupo fenol en su molécula. Se dividen en taninos hidrolizables y fenilpropanoides, entre los que se encuentran por ejemplo, los flavonoides.

- Flavonoides: son pigmentos naturales presentes en los vegetales que el ser humano no puede producir. Tienen gran capacidad antioxidante por sus propiedades de quelación del hierro y otros metales de transición. También tienen efecto fotoprotector per se y modulan diversas vías de señalización. Hay numerosos estudios en modelos animales con diferentes sustancias como la isoflavona de soja o el flavonoide obtenido de las semillas del cardo de leche en modelos animales. También cabe citar los trabajos con el Pycnogenol (estracto hidrosoluble de la corteza del pino marítimo) cuya aplicación tópica inmediatamente tras la irradiación solar reduce significativamente tanto los efectos agudos como los crónicos de la misma por lo que sería aplicable a productos de post exposición solar[35]. El estracto de trébol rojo ha demostrado actividad en la reducción del edema y la inmunosupresión inducidos por la RUV[36-37].
- Resveratrol: presente en la uva y sus derivados como el vino y el mosto, así como en otros alimentos (ostras, cacahuetes y nueces) y puede producirse artificialmente. Si se aplica antes de irradiar con RUVB inhibe significativamente el edema, reduce el infiltrado linfocitario y la producción de peróxido de hidrógeno[38]. Además muchos estudios en animales de experimentación le atribuyen un efecto quimiopreventivo[39].
- Ácidos hidroxicinámicos: presentes en la pared celular vegetal. Los mas conocidos son el ácido ferúlico y el cafeico. Aplicados en humanos han demostrado reducir el eritema posterior a la RUVB[40].
- Estracto de té verde: varios estudios demuestran que los polifenoles del té verde tiene actividad en la fotoproteccion y en la prevención de la fotocarcinógenesis[41-42], sin embargo a altas dosis son tóxicos.
- Estracto de Polypodium leucotomos: rico en polifenoles es capaz de bloquear la generación de especies reactivas de oxígeno, inhibe la fotoisomerización y la descomposición del isómero trans de ácido urocánico, así como la muerte celular inducida por RUV[43,44]. A nivel celular previene la apoptosis, la necrosis y la degradación de la matriz extracelular[45,46] por lo que reduce la elastosis solar[47].
- Estracto de granada: tiene propiedades antioxidantes y antiinflamatorias[48].

✓ Otros grupos de agentes: Dihidroxiacetona: Usada como autobronceador proporciona una débil fotoprotección de índice entre 1,5 y 3,2 en función de la concentración (5-20%) y el número de aplicaciones[49-50].

Protección frente a las distintas franjas del espectro ultravioleta en tabla III.

- *Fotoprotección oral:* La aplicación de fotoprotectores tópicos se ve influenciada por diferentes factores como la cantidad sustancia empleada, su correcta aplicación y la reducción de su efecto por el baño, sudoración o rozamiento. Por estos motivos, los productos de uso oral pueden suponer un magnífico complemento. La mayor parte proceden del mundo vegetal y tienen el mismo efecto vía sistémica. Se trata de los carotenoides, polifenoles del té y el vino, flavonoides, estracto de Polipodium leucotomos. Otras podrían ser el chocolate o la cafeína que poseen propiedades antioxidantes el primero y protector frente al cáncer de piel la segunda[21].

REFERENCIAS

1. Buendía Eissman A, Feriche-Fernández E, Muñoz Negro JE, Cabrera León A, Serrano Ortega S. Evaluación de un programa de intervención escolar para modificar la conducta de exposición solar. *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98: 332-44.
2. Karran P, Attard N. Thiopurines in current medical practice: molecular mechanisms and contributions to therapy-related cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 24-36.
3. Gilchrest BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med* 1999; 340: 1341-8.
4. Berg RJ, van Kranen HJ, Rebel HG, de Vries A, van Vloten WA, Van Kreijl CF, van der Leun JC, de Gruijl FR. Early p53 alterations in mouse skin carcinogenesis by UVB radiation: immunohistochemical detection of mutant p53 protein in clusters of preneoplastic epidermal cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 274-8.
5. Ghosh R, Amstad P, Cerutti P.UVB-induced DNA breaks interfere with transcriptional induction of c-fos. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 6992-9.
6. Agar NS, Halliday GM, Barnetson RS, Ananthaswamy HN, Wheeler M, Jones AM. The basal layer in human squamous tumors harbors more UVA than UVB fingerprint mutations: a role for UVA in human skin carcinogenesis. Proc Natl Acad Sci USA. 2004; 101: 4954-9.
7. De Fabo EC. Arctic stratospheric ozone depletion and increased UVB radiation: potential impacts to human health. *Int J Circumpolar Health* 2005; 64: 509-22.
8. Kripke ML. Impact of ozone depletion on skin cancers. *J Dermatol Surg Oncol* 1988; 14: 853-7.
9. Holzle E, Honigsmann H. UV-radiation—sources, wavelength, environment. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: S3-10.
10. Mahmoud BH, Hexsel CL, Hamzavi IJ et al. Effects of visible light on the skin. *Photochem Photobiol* 2008; 84: 450-62.
11. Calles C, Schneider M, Macaluso F, Benesova T, Krutmann J, Schroeder P. Infrared A radiation influences the skin fibroblast transcriptome: mechanisms and consequences. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 1524-36.
12. Pathak MA. Acute and chronic effects of the sun. In: Fitzpatrick´s Dermatology in General Medicine, Vol 1. Freedberg, I.M., Eisen, A.Z., Wolff, K., et al. eds, pp. 1598-1608. McGraw-Hill New York, 1999.
13. Rawlings AV. Ethnic skin types: are there differences in skin structure and function? *International Journal of Cosmetic Science* 2006; 28: 79-93.
14. Riley PA. Melanogenesis and melanoma. *Pigment Cell Res* 2003, 548-52.
15. Taylor S. Understanding skin of colour. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: S41-S42.
16. Jones RR. Ozone depletion and its effects on human populations. *Br J Dermatol* 1992; 127 (Suppl. 41): 2-6.
17. Gambichler T, Altmeyer P, Hoffmann K. Role of clothes in sun protection. *Recent Results Cancer Res* 2002; 160: 15-25.

18. Gies P, Mackay C. Measurements of the solar UVR protection provided by shade structures in New Zealand primary schools. *Photochem Photobiol* 2004; 80: 334-9.
19. Gómez García FJ, Moreno Giménez JC. Fotoprotección. En: Manual de Dermatología. Conejo Mir J, Moreno Giménez JC, Camacho FM eds. Aula Médica Editorial. 2010, p. 83.
20. Dinkova-Kostova A. Phytochemicals as protectors against ultraviolet radiation: versatility of effects and mechanisms. *Planta Med* 2008; 74: 1548-59.
21. Gilaberte Y, González S. Novedades en fotoprotección. *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101: 659-72.
22. Thomson S, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratosis by regular sunscreen use. *N Engl J Med* 1993; 329: 1147-51.
23. Neale R, Williams G, Green A. Application patterns among participants randomized to daily sunscreen use in a skin cancer prevention trial. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1319-25.
24. Van der Pols J, Williams G, Pandeya N, Logan V, Green A. Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev* 2006; 15: 2546-8.
25. Seité s, Christiaens F, Bredoux C, Compan D, Zucchi H, Lombard D et al. A broad-spectrum sunscreen prevents cumulative damage from repeated exposure to sub-erythemal solar ultraviolet radiation representative of temperate latitudes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 219-22.
26. Burnett ME, Wang SQ. Current sunscreen controversies: a critical review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011; 27: 58-67.
27. Deparment of Health, Education and WelfareDepartment of health, Food and Drug Administration. Sunscreen drug products for over-the-counter human use. Federal Register, vol 43, num 166, August 25, 1978.
28. Colipa Sun Protection Factor Test Method. The European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association. Ref. 94/289. October 1994.
29. Colipa Guidelines. International Sun Protection Factor test method, 2006.
30. Fourtanier A, Moyal D, Seité S. Sunscreens containing the broad-spectrum UVA absorber, Mexoryl SX, prevent the cutaneous detrimental effects of UV exposure: a review of clinical study results. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24: 164-74.
31. Séite S, Moyal D, Richard S, de Rigal J, Lévêque JL, Hourseau C, Fourtanier A. Mexoryl SX: a broad absorption UVA filter protects human skin from the effects of repeated suberythemal doses of UVA. *J Photochem Photobiol B* 1998; 44: 69-76.
32. Lapidot N, Gans O, Biagini F, Sosonkin K, Rottman C. Advanced sunscreens: UV absorbers encapsulated in sol-gel glass microcapsules. *JSST* 2003; 26: 67-72.
33. Villalobos-Hernández J, Müller-Goymann C. *In vitro* erythemal UVA protection factors of inorganic sunscreens distributed in aqueous media using carnauba wax-decyl oleate nanoparticles. *Eur J Pharm Biopharm* 2007; 65: 122-5.
34. Pinnell S. Cutaneous photodamage, oxidative stress and topical antioxidant protection. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 1-19.
35. Sime S, Reeve V. Protection from inflammation, immunosuppression and carcinogenesis induced by UV radiation in mice by topical Pycnogenol. *Photochem Photobiol* 2004; 79: 193-8.
36. Widyarini S, Spinks N, husband A, Reeve V. Isoflavonoid compounds from red clover *(Trifolium pratense)* protect from inflammation and immune suppression induced by UV radiation. *Photochem Photobiol* 2001; 74: 465-70.
37. Widyarini S. Protective effect of the isoflavone equol against DNA damage induce by ultraviolet radiation to hairless mouse skin. *J Vet Sci* 2006; 7: 217-23.
38. Afaq F, Adhami V, Ahmad N. Prevention of short-term ultraviolet B radiation-mediated damages by resveratrol in SKH-1 hairless mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 186: 28-37.
39. Aziz M, Afaq F, Ahmad N. Prevention of ultraviolet-B radiation damage by resveratrol in mouse skin is mediated via modulation in surviving. *Photochem Photobiol* 2005; 81: 25-31.
40. Saija A, Tomaino a, Trombetta D, De Pasquale A, UccellaN, Barbuzzi T et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of caffeic and ferulic acids as topical photoprotective agents. *Int J Pharm* 2000; 199: 39-47.
41. Yusuf n, Irby C, Katiyar S, Elmets C. Photoprotective effects of green tea polyphenols. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; 23: 48-56.
42. Rutter K, Sell D, Fraser N, Obrenovich M, Zito M, Starke-Reed P et al. Green tea extract suppresses the age-related increase in collagen crosslinking and fluorescent products in C57BL/6 mice. *Int J Vitam Nutr Res* 2003; 73: 453-60.
43. Garcia F, Pivel J, Guerrero A, Brieva A, Martínez-Alcázar M, Caamano-Somoza M et al. Phenolic components and antioxidant activity of Fernblock, an aqueous extract of the aerial parts of the fern *Polipodium leucotomos*. *Metods find Exp Clin Pharmacol* 2006; 28: 157-60.
44. Capote Rr, Alonso-Lebrero J, García F, Brieva A, Pivel J, González S. *Polypodium leucotomos* extract inhibits trasnurocanic acid photoimmunoisomerization and photodecomposition. *J Photochem Photobiol* 2006; 82: 173-9.
45. Philips N, Smith J, Keller T, González S. Predominant effects of *Polypodium leucotomos* on membrane integrity, lipid peroxidation, and expression of elastin and matrixmetalloproteinase-1 in ultraviolet radiation exposed fibrobasts and keratinocytes. *J Dermatol Sci* 2003; 32: 1-9.
46. Phillips N, Conte J, Chen Y, Natrajan P, Taw M, Deller T et al. Beneficial regulation of matrixmetalloproteinases and their inhibitors, fibillar collagens and transforming growth factor beta by *Polypodium leucotomos*, directly or in dermal fibroblasts, ultraviolet radiated fibroblasts, and melanoma cells. *Arch Dermatol Res* 2009; 301: 487-95.
47. Alcaraz M, Pathak m, Rius F, Kollias N, González S. An extract of *Polypodium leucotomos* appears to minimize certain photoaging changes in hairless mouse animal model. A pilot study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999; 15: 120-6.
48. Afaq F, Zaid M, Khan N, Dreher M, Mukhtar H. Protective effect of pomegranate-derived products on UVB-mediated damage in human reconstituted skin. *Exp Dermatol* 2009; 18: 553-61.
49. Draelos Z. Self-tanning lotions: are they healthy way to achieve a tan? *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 317-8.
50. Faurschou A, Janjua N, Wulf H. Sun protection effect of dihydroxyacetone. *Arch Dermatol* 2004; 140: 886-7.

Aplicación de los cosmecéuticos a la práctica dermatológica

ELENA GONZÁLEZ-GUERRA[1], AURORA GUERRA-TAPIA[2]

[1]*SERVICIO DE DERMATOLOGÍA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE SAN CARLOS. MADRID.*
[2]*SERVICIO DE DERMATOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE. MADRID*

Resumen: Los cosmecéuticos ayudan a hacer coincidir la salud de la piel con las necesidades sociales y culturales de la población, retrasando el envejecimiento cutáneo y haciendo profilaxis de algunos procesos patológicos. Los efectos buscados con el uso de cosmecéuticos son: retrasar el envejecimiento, disminuir los síntomas que produce la piel sensible, lograr la despigmentación de las pieles hiperpigmentadas y aportar los cuidados adecuados a los distintos tipos de piel (grasa, seca) ya sea dentro de una situación de normalidad o secundaria a otros factores (medicaciones, patologías cutáneas, estilo de vida y otros).

Los cosmecéuticos no sustituyen al tratamiento en caso de que exista enfermedad pero pueden ser útiles en fases de mantenimiento o como coadyuvante de los tratamientos. Deben incluir en su fórmula distintos ingredientes que permitan lograr una mejoría en la calidad de la piel por mecanismos complementarios.

El aumento de los productos cosméticos en venta, puede producir confusión tanto para el paciente como para el dermatólogo. A continuación vamos a desarrollar los distintos cosmecéuticos aplicados a la práctica dermatológica.

Palabras clave: Cosmecéuticos. Despigmentación. Piel sensible y envejecimiento.

Monogr Dermatol 2012; 25: 63-67
DOI:10.4463/MD.2012.25.1.5012

APPLICATION OF COSMECEUTICALS TO THE DERMATOLOGY PRACTICE

Abstract: *Cosmeceuticals helps to match skin's health with social and cultural needs of the population, slowing skin aging and making prophylaxis by some pathological processes. The effects looked for with the use of cosmeceuticals are: reduce aging, reduce the symptoms it produces by sensitive skin, depigmentation of the hyperpigmented skin and provide appropriate care for different skin types (oily or dry) either in a normal situation or secondary to other factors (medications, skin diseases, lifestyle ...).*

Cosmeceuticals are not a substitute of treatment, if there is disease but may be useful in maintenance phases or as adjunctive treatments. Cosmeceuticals should include different ingredients in the formula that would achieve an improvement in skin quality of complementary mechanisms.

The increase in product sales, resulting in confusion for both, the patient and the dermatologist. Then we will develop the field of cosmeceuticals applied to the dermatology practice.

Key words: *Pigmentation. Aging. Sensitive skin.*

Monogr Dermatol 2012; 25: 63-67
DOI:10.4463/MD.2012.25.1.5012

I. INTRODUCCIÓN

La piel sana es aquella que está libre de procesos patológicos y es aceptada tanto por la persona a la que pertenece como por los que se relacionan con ella. Puede modificarse en función de la edad y forma de vida.

Los cosmecéuticos ayudan a hacer coincidir la salud de la piel con las necesidades sociales y culturales de la población con respecto a la misma, retrasando el envejecimiento de la piel y haciendo profilaxis de algunos procesos patológicos. Los efectos buscados con el uso de cosmecéuticos son:

- Retrasar el envejecimiento.
- Disminuir los síntomas que produce la piel sensible.
- Conseguir la despigmentación de las hiperpigmentaciones.
- Cuidar los distintos tipos de piel (grasa, seca) ya sea dentro de una situación de normalidad o de una situación patológica.

Las repercusiones en la calidad de vida de las alteraciones de la piel pueden ser importantes e incluso acompañarse de sintomatología psiquiátrica. No sustituyen al tratamiento en caso de que exista enfermedad pero pueden ser útiles en fases de mantenimiento o como coadyuvante de los tratamientos.

El aumento de los productos cosméticos en venta, produce una confusión tanto para el paciente como para el dermatólogo. Hoy en día, hay más de 400 proveedores y fabricantes de productos de cosmética en España, y se estima que esta industria crecerá un 7,4% en 2012[1].

A continuación vamos a desarrollar las aplicaciones prácticas de los distintos cosmecéuticos.

II. RETRASO DEL ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento es el resultado de la participación de numerosos procesos (radiación ultravioleta, tabaco, inflamación) que afectan a todos los órganos y sistemas, incluyendo la piel. Con los años, los puentes de sulfuro que poseen los aminoácidos de las proteínas que constituyen las fibras de colágeno, se van rompiendo, ocasionando un colágeno imperfecto que en lugar de estar en haces o paquetes, se convierte en masas sin forma, totalmente desordenadas. También los melanocitos fabrican melanina de forma irregular y los capilares sanguíneos de la dermis superficial se alteran, dilatándose. Todos estos cambios dan lugar al envejecimiento de la piel, surgiendo así la aparición de arrugas y líneas de expresión, manchas en la piel y telangiectasias o pequeños vasos sanguíneos visibles (fig. 1).

Según su función, los ingredientes que se comercializan con el fin de prevenir y mejorar el aspecto de la piel envejecida se clasifican en:

a) Antioxidantes derivados de plantas: soja, curcumina, té verde, silimarina, picnogenol, luteína y licopeno, ácido rosmarínico, hipericina (hierba de San Juan), ácido elágico (granada).
b) Vitaminas antioxidantes: vitaminas E, C, niacinamida, ácido alfa lipoico, ubiquinona, idebenona, retinol, retinil propionato, retinil palmitato.
c) Reguladores celulares: factores de crecimiento de fibroblastos, péptidos señal, péptidos neurotransmisores.

Figura 1. *Piel envejecida. Arrugas de expresión superficiales y profundas, lentigos y telangiectasias.*

Existen algunos aditivos hidratantes dirigidos a modular la actividad neuromuscular, tales como dimetilaminoetanol (DMAE), octapéptidos (SNAP-8) y hexapéptidos (argireline) para minimizar las líneas finas faciales secundarias a la deshidratación. Los cosmeceúticos que contienen exfoliantes vitamínicos tipo niacinamida y ácidos débiles como el láctico o el lactobiónico tienen un efecto queratolítico disminuyendo el aumento del estrato córneo propio del fotoenvejecimiento. El mejor método para la reducción de las arrugas es la restauración de la pérdida de colágeno y de las fibras elásticas que causan el adelgazamiento de la piel. Parte de los beneficios de la regeneración del colágeno en el tratamiento con tretinoína se han atribuido a algunos retinoides, como el retinol, el retinil propionato y el retinil palmitato[2]. Sin embargo, estos beneficios no pueden discutirse plenamente en el campo de la cosmética. Los activadores de sirtuinas (enzimas deacetilasas de histona NAD-dependientes, que intervienen en el metabolismo celular regulando la expresión de ciertos genes) y los productos antiglicación ya están siendo comercializados[3].

Las nuevas generaciones de productos de cuidado con ingredientes activos se están combinando con sistemas de liberación innovadores como las nanopartículas[4]. Otros métodos de reducción de las arrugas son la restauración del hueso subyacente y de la grasa subcutánea que soportan la piel. Sin embargo, los cosmecéuticos no actúan sobre las arrugas dinámicas ni sobre el envejecimiento debido a las pérdidas de volúmenes por modificación de la grasa subcutánea.

III. PIEL SENSIBLE

Se trata de una condición cutánea de hiperreactividad cuya manifestación depende de gran variedad de factores y cuya patogénesis no es del todo conocida, aunque diferentes estudios señalan un origen biofísico para este desorden[5]. Se combina *factores esenciales* (fig. 2) tales como sexo femenino, juventud, susceptibilidad al rubor, pigmentación de la piel, estrato córneo delgado, disminución de la hidratación epidérmica, interrupción del estrato córneo, inervación epidérmica aumentada, aumento de función la de las glándulas sudoríparas, aumento de los lípidos neutros y disminución de los esfingolípidos, nivel alto de TEWL (Transepidermal Water Loss, pérdida de agua transepidérmica); *factores asociados* como enfermedades cutáneas (acné, psoriasis, dermatitis atópica,

Figura 2. *Piel sensible. Las manifestaciones objetivas son escasas, pero la sintomatología subjetiva de escozor e intolerancia son intensas.*

cuperosis…); y *factores extrínsecos* como cosméticos, productos de aseo, corticoseteroides tópicos, procedimientos cosméticos físicos o quirúrgicos, factores ambientales (el frío, el sol, el viento, el calor, la contaminación y el aire acondicionado), factores relacionados con el estilo de vida (afeitado, dietas ricas en especias, alcohol, café, etc, duchas excesivas…) y las actividades laborales en las que hay una importante exposición a productos químicos[6].

El hecho de que sean múltiples y variados los factores y productos que provocan las respuestas subjetivas típicas de la piel sensible, y que cada individuo reacciona de diferente manera ante cada uno de ellos hace que el manejo de la piel sensible sea difícil tanto para el dermatólogo como para el paciente.

La piel sensible representa un reto también para la industria cosmética en la que la búsqueda de un tratamiento dermatológico adecuado, junto con una racional aproximación en la selección de los productos cosméticos, constituyen elementos indispensables para alcanzar el bienestar del paciente.

Los cosmecéuticos tienen como objetivo actuar como antiinflamatorios y reforzar la función barrera de la piel. Se dividen en varias categorías. Por un lado hay algunos como el aloe vera y el higo chumbo, que actúan como mucílagos al aportar una capa protectora sobre la piel y minimizar daños a la barrera. El aloe vera es, además, rico en salicilato de colina, un conocido antiinflamatorio presente en la aspirina. Los antiinflamatorios naturales representan la segunda categoría de cosméticos para el enrojecimiento facial. El bisabolol y la alantoína se incluyen en esta categoría como los agentes antiinflamatorios naturales más utilizados. La tercera categoría se refiere a aquellas sustancias que reducen el enrojecimiento facial mediante la mejora de la barrera de la piel. El pantenol, también conocido como vitamina B_5, es un ejemplo de humectante que reduce la deshidratación de la piel y mejora la función de barrera. Un buen funcionamiento de la barrera también contribuye a la disminución del enrojecimiento facial. Finalmente, la última categoría la constituyen los polifenoles antiinflamatorios, los cuales son bastante numerosos. El más estudiado de estos polifenoles es el té verde, que es también el más potente. Muchos cosméticos para el enrojecimiento facial combinan varios polifenoles para obtener la fórmula final[7].

El diseño de un régimen de tratamiento cosmecéuticos para personas con piel sensible puede ser un desafío.

Figura 3. *Piel hiperpigmentada. Melasma.*

IV. PIEL HIPERPIGMENTADA

Las implicaciones del color de la piel son muy grandes y están profundamente arraigadas en todas las culturas y razas. El comportamiento social puede estar condicionado por los trastornos de la pigmentación puesto que producen una alteración de la calidad de vida.

La hiperpigmentación puede producirse por diversos mecanismos: aumento del número de melanocitos, incremento de la producción de melanina, o de su transferencia a los queratinocitos, síntesis de melanosomas de gran tamaño o a un alargamiento en la vida media de los queratinocitos más pigmentados. De todas las hiperpigmentaciones la más frecuente es el melasma (fig. 3), una pigmentación adquirida que afecta preferentemente a la cara de las mujeres aunque ocasionalmente también afecta a los hombres. Desde el punto de vista clínico, de acuerdo con su localización, se distinguen tres modelos de melasma, el centrofacial, malar y mandibular. Desde el punto de vista histológico, atendiendo a la localización del pigmento, se divide también en tres formas: el epidérmico, donde el pigmento se dispone en la capa de células basales y por encima de la membrana basal; dérmico, con la melanina localizada en el espesor de la dermis, en el interior de los macrófagos (melanófagos) dispuestos alrededor de los vasos y el melasma mixto donde se mezclan en distintas proporciones las dos formas anteriores. La pigmentación no deseada de la piel es un trastorno difícil de tratar. El objetivo es eliminar el pigmento y aliviar el impacto psicosocial de estos pacientes.

El pigmento epidérmico es accesible para determinados activos cosmecéuticos, pero la pigmentación dérmica no responde de forma fiable a ninguna terapia tópica. El primer gesto es la fotoprotección solar. El propolis se ha presentado como un cosmecéuticos con propiedades fotoactivas y antioxidantes[8]. Los cosmecéuticos disponibles para disminuir la pigmentación incluyen vitaminas, extractos de plantas, potenciadores de penetración e hidroquinona (tabla I). Ninguna de estas sustancias puede producir de forma fiable una reducción de la pigmentación en todo tipo de piel. Por lo general, los mejores resultados los producen varios activos complementarios para aclarar la piel. La hidroquinona siempre ha sido la base de los tratamientos de despigmentación; sin embargo, es un radical inestable que puede producir irritación y tiene efectos citotóxicos sobre los melanocitos. El ácido kójico, la glabridina, mequino y el ácido azelaico son los más prometedores como inhibidores de la tirosinasa. Los mejores

Tabla I. Cosmecéuticos despigmentantes

Cosmecéutico	Efectos sobre la fisiología de la piel
Niacinamida	Inhibe la transferencia de melanosomas desde los melanocitos a los queratinocitos.
Retinol	Inhibe la tirosinasa e interfiere en la transferencia de pigmento
Ácido ascórbico (vitamina C)	Interacciona con los iones de cobre en el sitio activo de la tirosinasa
Ácido kójico	Inhibidor de la tirosinasa. Procede de un hongo
Glabridina	Inhibidor de la tirosinasa. Procede del regaliz
Arbutina	Glicósido inhibidor de la tirosinasa. Procede de la gayuba
Morera de papel	Inhibidor de la tirosinasa. Procede de las raíces de la morera
Soja	La leche fresca inhibe la vía PAR-2 y la transferencia de melanosomas
Äcido azelaico	Inhibidor de la tirosinasa. Derivado de Pityrosporum ovale.
Aloesina	Inhibidor competitivo de la oxidación de DOPA e inhibidor competitivo de la tirosinasa
Acido glicólico	Exfoliante y potenciador de la penetración de otros activos despigmentantes
Hidroquinona	Inhibidor de la tirosinasa. Citotóxico.

resultados se obtienen cuando estos agentes se combinan con potenciadores de penetración, como el ácido glicólico[9], y con vitaminas despigmentantes, como la niacinamida y el retinol. Se debe procurar no inducir irritación que puede dar lugar a hiperpigmentación postinflamatoria, sobre todo en personas con fototipos oscuros. El daño en la barrera puede producirse con todos los tratamientos despigmentantes recetados, por lo que aplicar un cosmecéutico hidratante con ácido kójico, glabridina y/o ácido azelaico puede prevenir una hiperpigmentación postinflamatoria debida a xerosis, a la vez que proporciona efectos adicionales de despigmentación[10].

V. TIPOS DE PIEL SANA

V.1. Piel grasa

En la piel grasa, el manto hidrolipídico está aumentado, confiriéndole un aspecto brillante y untuoso con los poros dilatados (fig. 4). Son pieles más gruesas y con pocas arrugas[11]. Al mismo tiempo, la seborrea o exceso de secreción sebácea junto a la intervención de otros factores como la predisposición genética, la formación de una queratina más densa en el folículo pilosebáceo, una descamación alterada, factores hormonales (hormonas sexuales) y factores infecciosos (Proponibacterium acnes), favorecen la aparición del acné. Dado que la mayoría de las lesiones se localizan en la cara y el tercio superior del tronco, el acné produce un fuerte impacto psicológico en las personas que lo padecen. Por tanto, es necesario realizar un tratamiento médico y cosmético adecuado a cada paciente.

Figura 4. *Piel grasa. Las lesiones acnéicas aparecen sobre una piel seborreica.*

Dentro de los cosmecéuticos dirigidos para la utilización en la piel grasa se encuentra la niacinamida, perlas absorbentes de polímeros, ácido salicílico, hamamelis, papaya, soja y retinol[12]. Estos cosmecéuticos con un mecanismo de acción diferente deberían usarse por fases para obtener un mejor control de la grasa en un paciente determinado.

V.2. Piel seca

La xerosis se produce por una pérdida de la protección que supone el manto hidrolipídico, que lleva a una disminución del agua contenida en el estrato córneo (fig. 5). Por este motivo se origina una descamación anormal de los corneocitos, llevando a una piel seca, áspera, mate y con aspecto agrietado. Los síntomas fundamentales son sensación de tirantez, pérdida de flexibilidad, y a menudo picor y escozor[11].

Las causas que determinan la aparición de piel seca pueden ser debidas a *factores endógenos:* constitucionales, como la atopia; el envejecimiento biológico o cronoinducido; el fotoenvejecimiento; las enfermedades del tubo digestivo que alteran la absorción de líquidos; los cambios hormonales (de las gónadas, de la corteza suprarrenal, de la hipófisis; la inflamación de la piel por cualquier causa, y el uso de algunos medicamentos. Entre las *causas externas* se encuentra la exposición a agentes climáticos como el sol, viento o frío, la contaminación, el aire acondicionado y la calefacción que resecan el ambiente, el uso inadecuado de jabones, y un contacto prolongado con el agua.

Los cosmecéuticos desempeñan un papel importante en el tratamiento de la piel seca, tanto en el aumento de la eficacia de medicamentos bajo prescripción médica como la prevención de posibles patologías. Se clasifican en:

1) *Cosmecéuticos hidratantes* esto es que aporta agua, o mejor dicho, que disminuyen de la pérdida de agua

Figura 5. *Piel seca. La alta intensidad del cuadro responde a una piel xerodérmica.*

transepidérmica. Hay 2 mecanismos para rehidratar el estrato córneo mediante sustancias hidratantes oclusivas y mediante fórmulas humectantes.

a) *Ingredientes de los hidratantes oclusivos:* Las fórmulas oclusivas actúan impidiendo la evaporación de agua a la atmósfera. Generalmente son sustancias grasas impermeables al agua. Se distinguen varias categorías.
   La vaselina es el agente oclusivo más eficaz. La lanolina se usa poco como emoliente por su fuerte olor característico, y por la posibilidad de desencadenar dermatitis alérgica de contacto. De los aceites, el aceite mineral se usa frecuentemente como ingrediente, aunque reduce la pérdida de agua transepidérmica un 30%.
   La categoría más reciente de los agentes oclusivos son las siliconas, muy populares porque son hipoalergénicas, no comedogénicas y sin olor fuerte. La silicona se usa en muchos de los preparados hidratantes libres de grasas minerales o vegetales (oil-free) que hay en el mercado.
b) *Ingredientes de los hidratantes humectantes:* Los agentes humectantes intentan atraer el agua desde las capas viables de la piel al estrato córneo. Los agentes humectantes naturales se encuentran en la dermis como los glicosaminglicanos, entre los que está el ácido hialurónico. Los humectantes aplicados tópicamente atraen el agua fundamentalmente desde la dermis a epidermis y en menor medida desde el exterior. Para que los humectantes hidraten el estrato córneo desde el medio externo se precisa una humedad ambiental superior al 70%. Los hidratantes que contienen sólo humectantes, realmente incrementan la pérdida de agua transepidérmica cuando se aplican sobre una piel con una barrera deteriorada. Una buena fórmula hidratante debe combinar ingredientes oclusivos y humectantes.
2) Cosmecéuticos emolientes esto es que ablandan algo duro y seco, y confiere a la piel un tacto suave. Se debe al relleno de los huecos que se producen entre los corneocitos que se descaman cuando la piel está seca.
   Las fórmulas con propiedades emolientes también actúan hidratando la piel y mejorando la lubricación. Son sustancias grasas que pueden tener estructura química de alcohol o éster. Hay una creencia errónea de que todos los alcoholes son secantes. Sin embargo, los alcoholes son uno de los emolientes más usados. Quizá la confusión se deba a que se generalizan las propiedades del alcohol isopropílico, que es astringente.
   Un hidratante de calidad debería contener ingredientes de cada uno de los subgrupos para mejorar la barrera de la piel mediante mecanismos complementarios[13]. Los hidratantes son verdaderos cosmecéuticos. Tiene la capacidad de alterar profundamente la estructura y el funcionamiento de la piel. Su papel principal consiste en aumentar a mantener el contenido acuoso de la piel, pero son también vehículos más eficientes para distribuir la protección solar y otros activos. Los hidratantes se aplican diariamente por todo el rostro, lo que proporciona un vehículo ideal para el transporte del activo a la piel[14]. Es más, los hidratantes contienen ingredientes tanto hidrosolubles como liposolubles, en los cuales los activos, ya sean hidrofílicos o lipofilicos, se pueden disolver. Por esta razón, la comprensión de los hidratantes es la clave para entender los cosmecéuticos.

REFERENCIAS

1. Brandt FS, Cazzaniga A, Hann M. Cosmeceuticals: current trends and market analysis. *Semin Cutan Med Surg* 2011; 30: 141-3.
2. Babamiri K, Nassab R. Cosmeceuticals: the evidence behind the retinoids. *Aesthet Surg J* 2010; 30: 74-7.
3. Farris PK. Innovative cosmeceuticals: sirtuin activators and anti-glycation compounds. *Semin Cutan Med Surg* 2011; 30: 163-6.
4. Golubovic-Liakopoulos N, Simon SR, Shah B. Nanotechnology use with cosmeceuticals. *Semin Cutan Med Surg* 2011; 30: 176-80.
5. Escalas Taberner J, González-Guerra E, Guerra Tapia A. Sensitive skin: a complex syndrome. *Actas Dermosifiliogr* 102: 5063-71.
6. Escalas Taberner J, Segura Rodríguez R, Guerra Tapia A. La piel sensible. *Más Dermatol* 2011; 13: 4-13.
7. Draelos ZD. Enrojecimiento facial (capítulo 23. Pag: 161-162) en: Cosmeceúticos. Ed. Elsevier. 2009.
8. Gregoris E, Fabris S, Bertelle M, Grassato L, Stevanato R. Propolis as potential cosmeceutical sunscreen agent for its combined photoprotective and antioxidant properties. *Int J Pharm* 2011; 405: 97-101.
9. Green BA, Yu RJ, Van Scott EJ. Clinical and cosmeceutical uses of hydroxyacids. *Clin Dermatol* 2009; 27: 495-501.
10. Draelos ZD. Piel hiperpigmentada (capítulo 24. Pag: 163-164) en: Cosmeceúticos. Ed. Elsevier. 2009.
11. Muizzuddin N, Hellemans L, Van Overloop L, Corstjens H, Declercq L, Maes D. Structural and functional differences in barrier properties of african american, caucasina and east asian skin. *J Dermatol Sci* 2010; 59: 123-8.
12. Draelos ZD. The art and science of new advances in cosmeceuticals. *Clin Plast Surg* 2011; 38: 397-407.
13. Martin KI, Glaser DA. Cosmeceuticals: the new medicine of beauty. *Mo Med* 2011; 108: 60-3.
14. Reszko AE, Berson D, Lupo MP. Cosmeceuticals: practical applications. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010; 37: 547-69.

Efectos adversos de los cosmecéuticos

ESTHER SERRA BALDRICH

ADJUNTO DE DERMATOLOGÍA. HOSPITAL SANT PAU. BARCELONA

Resumen: La categoría de cosmecéutico es muy difícil de definir, de regular y de clasificar debido a que está constituida por productos de reciente introducción. Corresponden a unos elementos que tienen una actividad biológica activa afectando a la barrera cutánea y por ello sobrepasan la clásica definición de cosmético.

En este articulo revisamos los efectos adversos que pueden ser atribuidos a estos ingredientes.

Palabras clave: Cosmecéuticos. Dermatitis de contacto. Efectos indeseables. Antienvejecimiento.

Monogr Dermatol 2012; 25: 68-72
DOI:10.4463/MD.2012.25.1.5013

ADVERSE EFFECTS OF COSMECEUTICALS

Abstract: *The cosmeceutical category is very difficult to define, regulate and classify because they are very recent products. They represent some products that have active biological activity affecting the skin barrier and therefore beyond the classic definition of cosmetic.*

In this article we review the side effects can be attributed to these ingredients.

Key words: *Cosmeceutics. Antiageing. Contact dermatitis. Adverse effects.*

Monogr Dermatol 2012; 25: 68-72
DOI:10.4463/MD.2012.25.1.5013

I. INTRODUCCIÓN

El crecimiento de la industria cosmética, junto con los avances espectaculares en el ámbito químico han incrementado el interés del dermatólogo en este campo.

Los cosméticos originalmente se desarrollaron para añadir color, ofrecer perfume, crear un estado de bienestar. Los cosméticos actuales, añaden a estos propósitos los de reparar la piel dañada, revertir los signos del envejecimiento cutáneo, proporcionar una protección frente a los ultravioletas, aumentar la función barrera de la piel y algunas otras aplicaciones.

El término cosmecéutico fue creado en 1984 por A. Kligman para definir unas sustancias con capacidad cosmética y con ciertos efectos terapéuticos. Es un término que no está aceptado por la FDA americana, aunque en todo el mundo se ha convertido en una de las palabras más utilizadas cuando nos referimos a cosméticos con una acción antiaging, y con unas propiedades que rozan el ámbito médico.

El primer "cosmecéutico" entendido como tal corresponde a la tretinoina tópica, siguiéndole posteriormente el minoxidil tópico.

Los cosmecéuticos han desarrollado el nuevo concepto de cosméticos multifuncionales.

Kligman, en unas guías sobre la evaluación de los cosmeceúticos se pregunta si:

1. ¿Pueden los principios activos penetrar suficientemente a través del estrato córneo y liberarse en concentraciones suficientes para ejercer su acción?
2. ¿Tienen los principios activos unos mecanismos de acción bioquímicos específicos sobre las células diana o en la piel?
3. ¿Existen los suficientes trabajos estadísticamente significativos, con estudios a doble ciego-placebo control y revisados sobre los puntos de eficacia que se proponen?

Tabla I. Pasos resumidos, en el desarrollo de un cosmecéutico a partir de plantas (de Draelos)

1. Material botánico nuevo.
2. Fraccionar el extracto.
3. Fracciones analizadas por su relación con compuestos químicos conocidos
4. Fracción purificada. Estudio genes.
5. Análisis completado para valorar regulación de oxidación cellular, inflamación o irritación.
6. Estudio en modelo in vitro cultivo cellular para confirmar resultados arrays genéticos.
7. Hallazgos positivos in vitro aplicados a modelo murino.
8. Resultados positivos para formulación en vehículo adecuado uso humano.
9. Test modelo humano para valorar el activo.
10. Patente formulación.
11. Nuevo ingrediente presentado al fabricante.
12. Nueva tecnologia en el mercado.

Las plantas constituyen actualmente una fuente importante de ingredientes para estos cosméticos, a las que podemos sumar vitaminas, antioxidantes, hidroxiácidos, péptidos, ceramidas, metales, y azúcares aminados etc.

En la tabla I están indicadas las etapas de desarrollo de un producto cosmecéutico a partir de extractos botánicos[1].

II. VEHÍCULOS

En el ámbito de los cosmeceúticos se utilizan diferentes vehículos para obtener formulaciones adecuadas:

- *Soluciones.* Cuando el ingrediente predominante es el agua, puede servir de vehículo y solvente. Las aguas aromáticas son soluciones de aceites volátiles u otras sustancias aromáticas. Soluciones no acuosas pueden contener alcohol, glicerina o ingredientes oleaginosos, limitando su uso.
- *Emulsiones.* Las emulsiones constituyen la forma más común de formulación de productos para el cuidado de la piel. Constituyen un sistema de dos o más materiales inmiscibles donde uno de ellos está suspendido o dispersado en el otro. Por este motivo, se suele añadir a la formulación agentes emulsificantes.
  Existen diferentes emulsiones: agua en aceite (w/o), aceite en agua (o/w), gel acuoso, silicona en agua, hidrogeles, nanoemulsiones… Las propiedades químicas de cada emulsificante determinará el tipo de emulsión.
- *Surfactantes.* Poseen diversas funciones como las de solubilizar, dispersar, espumar y favorecer la penetración de la formulación en la parte externa epidérmica. Actualmente suelen utilizarse surfactantes noionicos (alcoholes etoxilados y anfotéricos).
- *Agentes quelantes, solventes, conservantes.* Parabenes, isotiazolinonas, ésteres (isopropil miristato), EDTA, ácidos sulfónicos, alcalonamidas, alcohol etílico, alcohol cetílico … .. se incorporan habitualmente a las formulaciones[2].

La penetración de los activos vendrá definida por una serie de factores entre los que cabe destacar la naturaleza del vehículo, la zona de aplicación, el estado de hidratación cutánea, el grado de oclusión de la piel, el tamaño molecular del ingrediente activo, el pH etc.[3].

Tabla II. Ingredientes utilizados en cosmecéuticos (extraída y modificada de Gao et al.)

Ingredientes	Actividad	Origen
AHAs	Exfoliación Circulación	Ácidos frutales
Alantoina	Suaviza	Consuelda
Aloe vera	Suaviza	Aloe vera
α-Lipoico acido	Antioxidante Antirradicalar	Plantas y animales
β-Bisabolol	Anti-inflamacion, antibacteriano	Manzanilla flor
β-Hydroxiacidos	Antibacteriano	Plantas
Calendula aceite	Suavizante Renovador celular	*Calendula officinalis*
Centella extractos	Aumento producción colágeno	*Centella asiatica*
Coenzyme Q10 (ubiquinone)	Antioxidantes celulares	Natural de la piel
Coriander seed aceite	Antiinflamatorio, Iluminador	*Coriandrum sativa*
Acidos grasos esenciales	Emoliencia , protección	Linoleico, linolenico, y araquidónico
Ginkgo extractos	Antioxidantes, rejuvenecimiento piel	*Ginkgo biloba*
Green tea extracto	Antiaging y antioxidante	Te verde
Licorice extracto	Blanqueante, antioxidante, antimicrobiano, y antinflamatorio	*Glycyrrhiza glabra*
Panthenol	Emoliente	Provitamina B_5
Pycnogenol	Antiaging	Semilla de uva
Retinoides	Renovación celular	β-carotenos derivados
Rosemary extract	Antioxidante, antinflamatorio	*Rosemarinus officinalis*
Sodium hyaluronate	Lubricante, natural emoliente	Proteína natural
Vitaminas A, E, C	Antioxidantes	

Un vehículo puede actuar como agente liberador del activo cosmético pero asimismo como un agente emoliente, proporcionando a la piel una protección y un mayor contenido acuoso.

Los cosmeceúticos poseen funciones de protección, blanqueamiento, antiarrugas, desodorante, antiaging, cuidado de uñas y cabello etc.

Los ingredientes que los componen se basan en sus capacidades de emoliencia, protección, antiinflamación, antioxidación… (tabla II)[4].

En cuanto a sus inconvenientes, podemos citar entre otros la irritación cutánea, dermatitis por contacto, fotosensibilidad, comedogenicidad, daño capilar o ungueal, hiper o hipo pigmentación, y, en algún caso efectos sistémicos indeseables.

III. EFECTOS ADVERSOS DE LOS COSMECÉUTICOS

Las verdaderas reacciones alérgicas constituyen una pequeña pero, significativa proporción de todas las reacciones

adversas que pueden provocar los cosméticos. Habitualmente los pacientes presentan reacciones de tipo irritativo.

En muchas ocasiones los pacientes que experimentan una reacción alérgica por un cosmético, lo abandonan y lo sustituyen por otro, no consultando al dermatólogo. Únicamente cuando el cuadro cutáneo se repite, suelen acudir para investigar el proceso. Por ello, la verdadera incidencia de las reacciones no está bien establecida y puede ser mucho mayor de lo que aparece en diversas publicaciones.

Más de la mitad de los casos descritos de dermatitis por cosméticos se localizan en la cara (incluyendo los párpados). En un estudio realizado por 12 dermatólogos americanos durante 64 meses, los productos de cuidado facial, los productos capilares y los maquillajes fueron los responsables de la mayor parte de las reacciones en 713 pacientes con dermatitis por cosméticos[5,6].

En otro estudio realizado en Holanda con 119 pacientes afectos de dermatitis relacionada con cosméticos, los productos de cuidado cutáneo fueron los más prevalentes (56,3%), seguidos por los cosméticos ungueales (13,4%), perfumes (8,4%) y los capilares[6].

En los pacientes con intolerancia a cosméticos, sin embargo, los champús y los jabones suelen ser los agentes responsables con mayor frecuencia de este síndrome[7].

La sensibilización a fragancias es un reto para los dermatólogos especializados en la sensibilización a fármacos y cosméticos. La etiqueta "libre de perfumes" identifica los productos en los que no se haya colocado perfume, pero, sin embargo pueden existir fragancias no declaradas como tales que se hayan introducido para eliminar olores no placenteros del producto.

También tenemos que comentar que los productos denominados "naturales" no son sinónimo de seguros ya que pueden acarrear cuadros de sensibilización, e incluso podrían acarrear diferencias entre lotes[8].

Repasaremos varios cosmecéuticos:

III.1. Alfa hidroxiácidos

Son conocidos como eficaces exfoliantes y emolientes. No obstante en la Food and Drug Administration se recibieron más de 100 casos de reacciones adversas en los últimos 20 años por el uso de estos productos. Estas reacciones incluian rojeces, quemazón, prurito, incremento de fotosensibilidad y dermatitis irritativa por contacto. Estos efectos están relacionados con el pH y la concentración de AHA, los vehículos utilizados y la frecuencia de aplicación de los mismos[9,10].

III.2. Minoxidil

Es un potente vasodilatador utilizado con buenos resultados tópicamente para la alopecia androgenética. Se han descrito reacciones localizadas irritativas, con prurito y quemazón en algunos pacientes, dermatitis alérgica por contacto, cefaleas, dolor subesternal no cardiaco, alteraciones del gusto, intolerancia al tabaco y dermatitis pigmentada[11].

III.3. Hidroquinona

De estructura fenólica, es un agente por todos bien conocido con capacidad de supresión de la síntesis de melanina. Se ha utilizado desde hace años a concentraciones entre el 2 y el 4%, o en combinación con la tretinoina, para el tratamiento del melasma. El problema que aparece con el uso de la hidroquinona es su capacidad irritante ocasionando DC irritativa en algunos casos, particularmente al 4% o en combinación con la tretinoina. Además es inestable y se oxida con facilidad en la formulación cosmética[12].

Otro efecto indeseable es la ocronosis exógena, que se caracteriza por un progresivo oscurecimiento de la zona cutánea expuesta a la hidroquinona, de modo paradójico.

III.4. Retinoides

Ocasionan dos retos para su manejo. En primer lugar su tendencia a producir irritaciones en la piel. Para evitarlo en lo posible se han elegido los ésteres de retinol o el retinaldehido, que son mejor tolerados que el ácido trans-retinoico. Para minimizar más la irritación, se pueden añadir ciertos ingredientes como agentes antiinflamatorios o modificar la formulación para controlar su liberación cutánea. En segundo lugar, los retinoides son inestables en presencia especialmente de oxigeno y luz.

El retinil palmitato es un éster del retinol utilizado en cosmética por sus propiedades antienvejecimiento. Es un raro alérgeno, con muy pocos casos descritos de reacciones alérgicas[13].

Puede estar contenido en ciertas formulaciones cutáneas que contienen poliéster biodegradable (policaprolactona) formando parte de las nanopartículas lipídicas sólidas.

Es bien conocida, por otro lado, la capacidad irritativa de los derivados de la vitamina A, que, en ocasiones implica una gran dificultad diagnóstica.

III.5. Vitamina B3

Sus formas primarias son la niacinamida (nicotinamida), el ácido nicotínico y los ésteres de nicotinato (tocoferol nicotinato, miristoil nicotinato, bencil nicotinato)[14].

Un punto esencial en el manejo de este producto es evitar su hidrólisis hacia ácido nicotínico, el cual, incluso a dosis muy bajas puede ocasionar una respuesta de tipo flushing intensa. Por tal motivo, las formulaciones que contienen niacinamida y ácidos como el salicílico o bases como el óxido de zinc pueden ser problemáticas.

III.6. Vitamina C

Existen diversas formas de esta vitamina, aunque las más utilizadas con el ácido ascórbico, el ascorbil fosfato (sal de magnesio o de sodio), el palmitato de ascorbilo y el glucósido de ascorbilo.

El primer problema que ocasiona esta vitamina es su estabilidad (sensible al oxígeno), particularmente el ácido ascórbico. El segundo problema es la liberación cutánea. La penetración del ácido ascórbico en la piel es pobre y, menos del 1% de la dosis tópica puede penetrar. Para ello se ha intentado buscar derivados del ácido ascórbico sin cargas negativas para aumentar su penetración[15,16].

La alergia a la vitamina C es muy rara. Los casos descritos corresponden principalmente a reacciones de tipo inmediato: urticaria, anafilaxia, asma. Debido al incremento en el uso de

Tabla III. Alergenos presentes en plantas utilizadas en cosméticos y cosmecéuticos (modificada de Paulsen)

Planta	Alergeno
Achillea millefolium	Lactonas serquitecpénicas
Aretium lappa	Actipriquin
Arnica montana	Lactonas sesquiterpénicas, ej.: helenalina...
Artemisia vulgaris	Psilostaclina, ... lactonas sesquiterpénicas
Calendula officinalis	Desconocido
Chamomilla recutita	Flavonoides?, herniarina, polen, bisabolol?, anteculonide
Chamamelum nobile	Nobilibna, bisabolol?, Terpenos?
Anthemis cotula	Antecotulide (lactonas sesquiterpénicas)
Echinacea purpurea	Desconocido, polen?
Inula helenium	Lactonas sesquiterpénicas, ej.: alantaolactona
Inula viscosa	Lactonas sesquiterpénicas, ej.: inuviscolide
Saussurea lappa	Dehidrocostulactona y costunolide (lactonas sesquiterpénicas)
Tugetes patula	Tiofeno
Tanacetum parthenium	Partenolide y otras lactonas sesquiterpénicas
Taraxacum officinale	Ácido taraxinico, glucopiranosido (lactonas sesquiterpénicas)

esta vitamina, los casos de dermatitis de contacto alérgica podrán verse incrementados en el futuro.

III.7. Vitamina E

Es un antioxidante soluble en aceite. Esta solubilidad presenta un cierto reto a la hora de realizar formulaciones que no sean grasas. Para mantener además su estabilidad se prefiere el acetato de tocoferilo versus el tocoferol, aunque es menos eficaz[17,18].

La vitamina E tópica puede producir alergia por contacto y urticaria por contacto.

La dermatitis puede ser generalizada a pesar de una aplicación localizada. La concentracion de la epicutánea debería ser inferior al 10% de tocoferol acetato en vas, en función de estas reacciones.

III.8. Péptidos

Existen varios péptidos de secuencias conocidas que son utilizados en la industria cosmética: el palmitoil-lisina-treonina-treonina-lisina-serina (pal-KTTKS o Matrixyl), acetil-glatamato-glutamato-metionina-glutamina-ariginina-arginina (Ac-EEMQRR o Argireline) y el tripéptido cobre glicina-histidina-lisina (Cu-GHK)[19].

El principal problema en la formulación es la dificultad de liberación en la piel debido a su pobre penetrabilidad, especialmente cuando el número de residuos de aminoácidos aumenta. Para solventarlo suele añadirse una cadena lipofílica.

III.9. Pantenol o provitamina B5

Su forma D isomérica es el dexpantenol, precursor del ácido pantoténico, el cual es un componente del coenzima A, básico en el metabolismo celular.

El pantenol se utiliza ampliamente en la industria cosmética y farmacéutica por sis propiedades hidratantes, emolientes y calmantes. Se encuentra asimismo en tratamientos tópicos para la rinitis, conjuntivitis, quemaduras solares y curación de úlceras. Es poco frecuente la sensibilización a este alcohol. Se testa d-pantenol al 5% en vaselina[20,21].

III.10. Aminas azucaradas

La más conocida es la N-acetil glucosamina, que es un precursor del biopolímero de ácido hialurónico[22].

III.11. Ceramidas

Existen muchas ceramidas y análogos de estas. Son lípidos esenciales para mantener una barrera cutánea normal[23].

La ceramida hidrofilizada se asemeja a la ceramida 2 y está sintetizada químicamente. Se ha descrito alergia por contacto a este producto contenido en una emulsión controladora del sebo.

III.12. Idebenona (hidroxidecil ubiquinona)

Este antioxidante es un análogo sintético del coenzima Q10. Inhibe la peroxidación lipídica, estimula el NGF (nerve growth factor) y mantiene el transporte de electrones mitocondrial.

Actualmente se utiliza la idebenona para los cosméticos que reducen las arrugas y otros signos del envejecimiento cutáneo quelando los radicales libres en la epidermis. Este antioxidante se utiliza a concentraciones que oscilan entre el 0,5 al 15. En la literatura se ha descrito DC por este antioxidante contenido en una crema antiarrugas[24,25].

III.13. Plantas

El uso de remedios con plantas y de cosmética natural se ha visto incrementado en los últimos años en nuestro medio. Ello ha comportado la aparición de casos de efectos adversos, incluyendo la dermatitis por contacto alérgica debida a los constituyentes de las plantas como por Ej. los aceites esenciales[26,27].

Actualmente podríamos indicar que la familia de las Compuestas es quizás la familia más alergénica en Europa (tabla III).

Las lactonas sesquiterpénicas suelen ser alérgenos contenidos esencialmente en extractos alcohólicos o en aceites esenciales.

El uso de plantas en tratamientos de piel es un campo emergente, incorporándose extractos de diversos orígenes como la soja, los tes (negro, verde y blanco, la manzanilla, la cafeína, la baya del café…)[28,29].

Los dermatólogos debemos tener presente la posibilidad de reacciones de contacto a estos ingredientes a pesar de ser "naturales"[30].

REFERENCIAS

1. Draelos ZD. Cosmeceuticals: undefined, unclassified, and unregulated. *Clinics in Dermatology* 2009; 27: 431-4.
2. Epstein H. Cosmeceutical vehicles. *Clinics in Dermatology* 2009; 27: 453-60.
3. Patravale VB, Mandawgade SD. Novel cosmetic delivery systems: an application update. *International Journal of Cosmetics Science* 2008; 30: 19-33.
4. Gao XH, Zhang L, Wei H, Chen HD. Efficacy and safety of innovative cosmeceuticals. *Clinics in Dermatology* 2008; 26: 367-74.
5. Millikan LE. Cosmetology, cosmetics, cosmeceuticals: definitions and regulations. *Clinics in Dermatology* 2001; 19: 371-4.
6. Wolf R, Wolf D, Tüzün B, Tüzün Y. Contact Dermatitis to cosmetics. *Clinics in Dermatology* 2001; 19: 502-15.
7. Choi CM, Berson DS. Cosmeceuticals. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 2006, 25: 163-8.
8. Draelos ZD. The cosmeceutical realm. *Clinics in Dermatology* 2008; 26: 627-32.
9. Clemmensen A, Thormann J, Andersen KE. Allergic contact dermatitis from retinyl plamitate in polycaprolactone. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 288-9.
10. Lintner K, Mas-Chamberlin C, Mondon P, Peschard O, Lamy L. Cosmeceuticals and active ingredients. *Clinics in Dermatology* 2009; 27: 461-8.
11. Trattner A, David M. Pigmented contact dermatitis from topical minoxidil 5%. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 246.
12. Levin J, Del Rosso JQ, Momin SB. How much do we really know about our favorite cosmeceutical ingredients? *The Journal of clinical and Aesthetic Dermatology* 2010; 3: 22-40.
13. Manzano D, Aguirre A, Gardeazabal J et al. Allergic contact dermatitis from tocopheryl acetate and retinol palmitate in a moisturizing cream. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 324.
14. Azulay MM, Bagatin E. Cosmeceuticals vitamins. *Clinics in Dermatology* 2009; 27: 469-74.
15. Belhadjalli H, Giordano-Labadie F, Bazex J. Contact Dermatitis from vitamin C in a cosmetic antiaging cream. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 317.
16. Swinnen I, Goossens A. Allergic contact dermatitis caused by ascorbyl tetraisopalmitate. *Contact Dermatitis* 2011; 64: 237-44.
17. García-Bravo B, Mozo P. Generalized contact dermatitis from vitamin E. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 280.
18. Matsumura T, Nakada T, Iijima M. Widespread contact dermatitis from tocopherol acetate. *Contact Dermatitis* 2004; 51: 211-2.
19. Zhang L, Falla TJ. Cosmeceuticals and peptides. *Clinics in Dermatology* 2009; 27: 485-94.
20. Stables GI, Wilkinson SM. Allergic contact dermatitis due to panthenol. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 236-7.
21. Roberts H, Williams J, Tate B. Allergic contact dermatitis to panthenol and cocamidopropyl PG dimonium chloride phosphate en a facial hydrating lotion. *Contact Dermatitis* 2006, 55: 369-70.
22. Rivers JK. The role of cosmeceuticals in antiaging. Skin Therapy letter on line Yajima J. Allergic contact dermatitis due to hydrophilized ceramide. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 245.
23. McAleer MA, Collins P. Allergic contact dermatitis to hydroxydecyl ubiquinone following application of anti-ageing cosmetic cream. *Contact Dermatitis* 2008; 59: 178-9.
24. Sasseville D, Moreau L, Al-Sowaidi M. Allergic contact dermatitis to idebenone used as an antioxidant in an anti-wrinkle cream. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 117-8.
25. Paulsen E. Contact sensitization from Compositae-containing herbal remedies and cosmetics. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 189-98.
26. Stallings AF, Lupo MP. Practical uses of botanicals in skin care. *The Journal of Clinical and aesthetic dermatology* 2009; 2: 36-40.
27. Arct J, Pytkowska K. Flavonoids aas components of biologically active cosmeceuticals. *Clinics in Dermatology* 2008; 26: 347-57.
28. Draelos ZD. Nutrition and enhancing youthful-appearing skin. *Clinics in Dermatology* 2010; 28: 400-8.
29. Guerra Tapia A, Ortíz de Frutos FJ. Intolerancia a los cosméticos. *Act Dermatolog* 1999; 2: 123-49.

Índice de materias

A

α-TOCOFEROL, *23*
ACCIONES GENÓMICAS, *16*
ACCIONES NO GENÓMICAS, *16*
ACEITE DE BORRAJA, *44*
ACEITE DE JOJOBA (SIMMONDSIA CHINENSIS), *44*
ACEITE DE SEMILLA DE ALGODÓN, *24*
ACEITE DEL ÁRBOL AUSTRALIANO DEL TÉ, *44*
ACETIL-GLUTAMINA-GLUTAMINA-METIOXIL-GLUTAMINA-ARGININA-ARGINILAMIDA, *52*
ÁCIDO ALFA-LIPOICO, *13, 64*
ÁCIDO ASCÓRBICO, *12, 35, 37, 66*
ÁCIDO AZELAICO, *12, 43, 65, 66*
ÁCIDO DEHIDROASCÓRBICO, *36*
ÁCIDO ELÁGICO (GRANADA), *64*
ÁCIDO FENILBENCIMIDAZOL SULFÓNICO, *59, 60*
ÁCIDO GAMMA-CARBOXIGLUTÁMICO, *24*
ÁCIDO GLICÓLICO, *66*
ÁCIDO GLUTÁMICO, *24*
ÁCIDO KÓJICO, *13, 43, 65, 66*
ÁCIDO PIRÚVICO (AP), *32, 33*
ÁCIDO ROSMARÍNICO, *64*
ÁCIDO SALICÍLICO (AS), *28*
ÁCIDO TRICLOROACÉTICO (ATC), *31*
ÁCIDO ÚRICO, *44*
ÁCIDOS FRUTALES, *44*
ÁCIDOS HIDROXICINÁMICOS, *61*
ACITRETINO, *15*
ACNÉ, *33*
ACTIVADORES DE SIRTUINAS (ENZIMAS DEACETILASAS DE HISTONA NAD-DEPENDIENTES), *64*
ADAPALENO, *15, 17*
AGENTES QUELANTES, *69*
AGUACATES, *43*
AGUAS TERMALES, *45*
AJENJO, *24*
ALANTOÍNA, *24, 65*
ALFA HIDROXIÁCIDOS, *44, 70*
ALFA-TOCOFEROL AL 1%, *37*
ALITRETINOÍNA (9-CIS-ÁCIDO RETINOICO), *15*
ALOESINA, *13, 66*
ALOE VERA, *24, 40, 65*
ALUMINIO, *46, 47*
AMINAS AZUCARADAS, *71*
AMINOBENZOATOS, *59, 60*
ANTIOXIDANTES, *17, 25, 61*
ANTIOXIDANTES DERIVADOS DE PLANTAS, *64*
APOPTOSIS, *22*
ARBUTÍN, *43*
ARBUTINA, *13, 66*
AROTINOIDE, *15*
ASCORBIL-6-PALMITATO, *36*
ASMA, *22*
AVENA COLOIDAL, *40*
AVOBENZONA, *60*
AZUFRE, *45*

B

BENZOFENONAS, *59, 60*
BERRIES, *41*
BETACAROTENO, *25*
BEXAROTENO, *15*
BIOLÓGICOS, *58*
BIOTINA, *43, 45*
BISABOLOL, *65*
BISMUTO, *46*

C

CALCIO, *47*
CANOLA, *24*
CAPITANEJA, *24*
CAROTENOIDES, *61*
CENTROS TERMALES, *45*
CERAMIDAS, *71*
CEREZA DEL CAFÉ ARÁBICA, *41*
CINAMATOS, *59, 60*
CITOCROMO C OXIDASA, *52*
COBRE, *45*
COLIPA, *59*
COLORÍMETRO, *8*
COMPLEJO DE REACTIVACIÓN TNS, *53*
COSMECÉUTICOS, *5, 68*
COSMECÉUTICOS DERIVADOS DE PLANTAS, *40*
COSMECÉUTICOS EMOLIENTES, *67*
COSMECÉUTICOS HIDRATANTES, *66*
COSMÉTICOS, *5*
COSMÉTICOS QUE BENEFICIAN AL CABELLO, *42*
CREMA BIORESTAURADORA CUTÁNEA, *53*
CURCUMINA, *64*

D

1-25-DIHIDROXYVITAMINA D, *24*
7-DEHIDROCOLESTEROL, *24*
7,12-DIMETILBENZANTRACENO (DMBA), *25*
DEPRESIÓN, *22*
DIABETES MELLITUS, *22*
DIHIDROXIACETONA, *61*
DIMETILAMINOETANOL (DMAE), *64*
DISLEXIA, *22*

E

ECHINACEA, *24*
EMULSIONES, *69*
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR, *22*
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, *22*
ENFERMEDADES AUTOINMUNES, *22*
ENFERMEDADES PRO-INFLAMATORIAS, *22*
ENVEJECIMIENTO, *21, 64*
ENZIMA L-GLUCONOLACTONA OXIDASA, *35*
EQUINÁCEA, *41*
ESCLEROSIS MÚLTIPLE, *22*
ESQUIZOFRENIA, *22*
ETRETINATO, *15*
ETRETINO, *15*
EVAPORÍMETRO, *7*
EXCIPIENTE, *6*
EXTRACTO DE AVELLANA, *43*
EXTRACTO DE GRANADA, *61*
EXTRACTO DE LICORICE, *43*
EXTRACTO DE POLYPODIUM LEUCOTOMOS, *61*
EXTRACTO DE TÉ VERDE, *61*
EXTRACTOS DE REGALIZ, *13*
EXTRACTO DEL POMELO (GRAPEFRUIT), *43*

F

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL, *37*
FACTOR DE PROTECCIÓN, *58*
FACTORES AMBIENTALES, *57*
FACTORES DE CRECIMIENTO, *52*
FC DE FIBROBLASTOS TIPO 1, 2 Y 4, *52*
FC DERIVADO DE LAS PLAQUETAS, *52*
FC ENDOTELIAL UNIDO A HEPARINA, *52*
FC SIMILAR A LA INSULINA TIPO 1, *52*
FC TRANSFORMANTE β1 Y β2, *52*
FENILALANINA-VALINA-ALANINA-PROLINA-FENILALANINA-PROLINA, *51*
FIERRO, *46*
FILTROS FÍSICOS, *60*
FILTROS FÍSICOS O INORGÁNICOS, *59*
FILTROS PROTECTORES, *59*
FILTROS QUÍMICOS, *60*
FILTROS QUÍMICOS DE AMPLIO ESPECTRO, *59*
FORMA GALÉNICA, *6*
FORMULACIÓN, *6*
FOTOENVEJECIMIENTO, *17*
FOTOENVEJECIMIENTO EXTENSO, *33*
FOTOPROTECCIÓN ORAL, *61*
FOTOPROTECCIÓN QUÍMICA, *58*
FOTOPROTECCIÓN TÓPICA, *58*
FOTOTIPOS CUTÁNEOS, *57*
FOTOTOXICIDAD, *10*
FRUTOS SECOS, *43*
FULLUGIA PARADOXA, *24*

G

GINKGO BILOBA, *24, 42*
GINSENG, *24*
GLABRIDINA, *65, 66*
GLICINA-L-HISTADIL-L-LISINA, *51*
GLIOXIL DIUREA, *44*

H

HAMAMELIS, *43*
HEXAPÉPTIDOS (ARGIRELINE), *64*
HIDROQUINONA, *12, 66, 70*
HIPERICINA (HIERBA DE SAN JUAN), *64*
HIPERPIGMENTACIÓN, *65*
HIPERPIGMENTACIÓN FACIAL, *11*
HIPERPIGMENTACIÓN POSTINFLAMATORIA, *33*
HIPERQUERATOSIS FOLICULAR, *36*
HIPERTROFIA GINGIVAL, *36*
HOMOSALATO, *60*

I

IDEBENONA (HIDROXIDECIL UBIQUINONA), *64, 71*
INGREDIENTES, *9*
INGREDIENTES DE LOS HIDRATANTES HUMECTANTES, *67*

INGREDIENTES DE LOS HIDRATANTES OCLUSIVOS, *67*
INTERLEUQUINAS 1, 6 Y 8, *37*
4-ISOPROPILCATECOL, *12*
ISOTRETINOÍNA (13-CIS-ÁCIDO RETINOICO), *15, 17*

J

JOJOBA, *24*

K

KAOLÍN, *47*

L

L-ÁCIDO ASCÓRBICO, *36*
LÁCTICO, *64*
LACTOBIÓNICO, *64*
LAVANDA, *24*
LENTIGO SOLAR, *33*
LEUFASIL, *52*
LEVADURA DE CERVEZA, *43*
LICOPENO, *64*
LIMÓN, *24*
LIPOSPONDINA, *51*
LISIL-OXIDASA, *52*
LISINA-TREONINA-TREONINA-LISINA-SERINA, *51*
LISINA-VALINA-LISINA, *51*
LITIO, *47*
LUTEÍNA, *64*

M

MAGNÉSICO-ASCÓRBICO, *36*
MAGNESIO, *47*
MANZANILLA O CAMOMILLA ALEMANA, *41*
MEDIDA DE LA FIRMEZA Y ELASTICIDAD, *7*
MEDIDA DE LA FUNCIÓN BARRERA, *7*
MEDIDA DE LA HIDRATACIÓN, *6*
MEDIDA DEL COLOR DE LA PIEL, *7*
MEDIDA DEL EFECTO ANTICELULÍTICO, *8*
MEDIDA DEL EFECTO EXFOLIANTE *(PEELING), 7*
MEDIDA DEL EFECTO SEBORREGULADOR, *7*
MEDIDA DEL ESPESOR, *8*
MEDIDA DEL FLUJO SANGUÍNEO, *8*
MEDIDA DEL RELIEVE CUTÁNEO, *8*
MEDIDAS DE BARRERA, *57*
MELASMA, *33*
MEQUINOL, *12, 65*
METILSULFONILMETANO (MSM), *45*
MEXORYL®, *60*
MEXORYL® SX, *60*
MEXORYL® XL, *59, 60*
MINOXIDIL, *70*
MORERA DE PAPEL, *66*

N

N-ACETIL-4-S-CISTALMINILFENOL (NA-CAP), *12*
NIACINAMIDA, *24, 64, 66*

O

12-O-TETRADECANOILFORBOL 13 ACETATO (TAP), *25*
OCTAPÉPTIDOS (SNAP-8), *64*
OCTIL METOXICINAMATO, *60*
OCTIL SALICILATO, *60*
OCTOCRILENO, *59, 60*
OLIVA, *24*
OMEGA 6, *43*
OXIBENZONA, *60*
ÓXIDO DE TITANIO, *60*
ÓXIDO DE ZINC, *44, 60*

P

PABA, *60*
PADIMATO O, *60*
PAPAYA, *24*
PARKINSON, *22*
PASTA LASSAR, *44*
PEDICULOSIS, *43*
PEELINGS O EXFOLIACIONES QUÍMICAS, *27*
PENTAPÉPTIDO 3, *52*
PÉPTIDOS, *50, 71*
PÉPTIDOS DE SEÑAL, *51*
PÉPTIDOS INHIBIDORES DE NEUROTRANSMISORES, *51, 52*
PÉPTIDOS TRANSPORTADORES, *51*
PESCADOS GRASOS, *43*
PIEL SENSIBLE, *64*
PITIRIASIS (CASPA), *43*
PLANTA DE TÉ (CAMILLA SINENSIS), *25*
PLANTAS, *71*
PLATA, *46*
POLIFENOLES, *24, 61*
PRINCIPIO ACTIVO, *6*
PRODUCTOS TERMINADOS, *9*
PROTECCIÓN SOLAR, *57*
PROTEÍNAS, *52*
PRO-VITAMINA B5, *42*
PRUEBA ABIERTA, *10*
PRUEBA DEL PARCHE REPETIDO, *10*
PYCNOGENOL, *41, 64*

Q

QUERATOSIS ACTÍNICA, *33*
QUÍMICOS, *58*

R

RADIACIÓN SOLAR, *56*
RADICALES LIBRES (RL), *21*
RESORCINOL (RS), *32*
RESVERATROL, *61*
RETINALDEHÍDO, *15, 18*
RETINIL-ÉSTERES, *18*
RETINIL PALMITATO, *64*
RETINIL PROPIONATO, *64*
RETINOIDES, *15, 70*
RETINOL (TODO-TRANS-RETINOL), *15, 18, 64, 66*
ROMERO, *24*

S

SALICILATOS, *59, 60*
SANGUINARIA CANADENSIS, *24*
SECUENCIA VALINA-GLICINA, *51*
SEGURIDAD, *8*
SELENIO, *45*
SELETINOIDE G, *15*
SEMILLA DE LA UVA O VITIS VINÍFERA, *42*
SEMILLA DE UVA, *24*
SEMILLAS DE GIRASOL, *43*
SERUM DE REJUVENECIMIENTO CELULAR, *53*
SILICATO DE ZIRCONIO, *47*
SILIMARINA, *40, 64*
SOJA, *24, 42, 43, 64, 66*
SOLUCIONES, *69*
SU FORMA D ISOMÉRICA ES EL DEXPANTENOL, *71*
SUPERÓXIDO-DISMUTASAS, *52*
SURFACTANTES, *69*

T

TAZAROTENO, *15, 17*
TÉ VERDE, *24, 40, 64*
TEST DE USO, *10*
THUJA, *24*
TIAMINA, *45*
TINOSORB, *59, 60*
TINOSORB® M, *59, 60*
TINOSORB® S, *59, 60*
TIPOS DE PIEL, *57*
TITANIO, *46*
TIROSINA-TIROSINA-ARGININA-ALANINA-ASPÁRTICO-ASPÁRTICO-ALANINA, *51*
TRETINOÍNA, *12, 17*
TRETINOÍNA (TODO-TRANS-ÁCIDO RETINOICO), *15*
TROLAMIN SALICILATO, *60*
TUNA, *24*

U

UBIQUINONA, *64*

V

VECTOR COSMÉTICO, *6*
VEHÍCULOS, *69*
VITAMINA A, *25, 42*
VITAMINA B, *22*
VITAMINA B1, *45*
VITAMINA B3, *23, 70*
VITAMINA B5, *65*
VITAMINA B8, *45*
VITAMINA C, *22, 23, 35, 64, 66, 70*
VITAMINA C INCORPORADA, *36*
VITAMINA D, *22, 24*
VITAMINA E, *22, 25, 64, 71*
VITAMINA H, *43*
VITAMINA K, *22, 24*
VITAMINAS C Y E, *37*
VITAMINAS ANTIOXIDANTES, *64*

W

ACATÍSIA, *356*

Z

ZARZAPARRILLA, *24*
ZINC, *44*

Fruto de la investigación durante 10 años del laboratorio internacional de Lancaster y científicos de universidades, hospitales y fundaciones

LANCASTER PRESENTA EN ESPAÑA LOS PRIMEROS TRATAMIENTOS SOLARES QUE PROTEGEN LA PIEL DE LA RADIACIÓN INFRARROJA

Dr. Olivier Doucet, Vicepresidente de Investigación y Desarrollo de los Laboratorios Lancaster.

Dr. Olivier Doucet y Dra. Aurora Guerra

Dra. Aurora Guerra, Jefe de Sección del Servicio de Dermatología del Hospital 12 de Octubre de Madrid.

El laboratorio de I+D de Lancaster lleva desde 1971 investigando en el cuidado solar de la piel y cuenta en la actualidad con más de 750 patentes propias

Hoy martes 7 de febrero, **Lancaster** ha presentado en Madrid **los primeros tratamientos de protección solar y bronceado que protegen frente a la radiación infrarroja del sol. La presentación ha sido conducida por el Dr. Olivier Doucet,** Vicepresidente de Investigación y Desarrollo de los Laboratorios Lancaster, **y la Dra. Aurora Guerra,** Jefa de Sección del Servicio de Dermatología del Hospital 12 de Octubre de Madrid y Presidenta de la Sociedad de Dermatología de la Comunidad de Madrid.

Estos tratamientos, que se lanzarán al mercado en la primavera del 2012, son fruto de casi diez años de investigación en los que Lancaster ha contado con la colaboración de prestigiosos especialistas en dermatología externos a la compañía, para crear su propia tecnología infrarroja.

POR QUÉ PROTEGERSE DE LA RADIACIÓN INFRARROJA

La radiación solar está formada por ondas de distintas frecuencias. Además de la luz visible, los rayos solares que llegan a la superficie terrestre contienen radiación ultravioleta y radiación infrarroja.

La radiación ultravioleta se caracteriza por ondas de longitud corta que afectan únicamente a las capas más superficiales de la piel. La radiación infrarroja, por el contrario, se caracteriza por ondas de longitud más larga que penetran hasta las capas más profundas de la piel.

Hace quince años, Lancaster fue una de las primeras marcas en incorporar filtros contra la radiación ultravioleta UVA. Ahora, la compañía innova de nuevo con la incorporación de los primeros productos creados para proteger también de la radiación infrarroja.

TECNOLOGÍA INNOVADORA

En este momento, no existe ninguna molécula capaz de absorber la radiación infrarroja. Por este motivo, desarrollar un producto cosmético contra esta radiación suponía un reto tecnológico. Los Laboratorios Lancaster han resuelto el problema poniendo a punto un sistema de doble acción.

En un primer nivel, se han incorporado minerales reflectores (polvo rubí, dióxido de titanio y un pigmento nacarado) que bloquean los infrarrojos en la superficie de la piel. Su efecto es más parecido al de un espejo (que refleja) que al de un filtro (que absorbe). En un segundo nivel, los nuevos productos solares de Lancaster incorporan un complejo exclusivo antioxidante enriquecido que neutraliza los radicales libres generados por los infrarrojos en el interior de la piel.

Se han realizado más de 340 ensayos a lo largo de la investigación para desarrollar estos nuevos productos. Una vez desarrollados, los productos han sido testados en más de mil mujeres.

MISMO BRONCEADO, MÁS PROTECCIÓN

La radiación infrarroja no influye en el bronceado de la piel, que depende de otros componentes de la radiación solar y que puede potenciarse con compuestos que optimizan la síntesis de melanina. Por este motivo, los productos que protegen de la

radiación infrarroja aportan una mayor protección a la piel sin reducir el bronceado.

COMPROMETIDOS CON LA INVESTIGACIÓN

Cincuenta investigadores procedentes de diferentes campos (química, biología, farmacia, bioquímica...) trabajan actualmente en el Centro de Investigación Internacional de Lancaster en Mónaco. Fundado en 1946 y con más de 750 patentes a lo largo de su historia, el laboratorio inició su línea de cuidado solar en 1971. Los avances realizados a lo largo de las últimas cuatro décadas se han traducido en constantes mejoras en los productos de bronceado y protección solar. Entre ellos, cabe destacar:

- **Años 70:** autobronceador sin sol junto con el maquillaje solar Face Bronzer, que sigue siendo un best-seller hoy en día.
- **Años 80:** Heliotan, primer producto que activa y prolonga el bronceado estimulando la síntesis de melanina.
- **1990:** Heliosome, que, combinado con Heliotan, neutraliza los daños causados por los radicales libres e intensifica el bronceado.
- **1997:** TAC (Tan Activator Complex), versión optimizada del Heliotan que permite obtener un bronceado más rápido y duradero.
- **1997:** incorporación de filtro contra los rayos UVA para proteger la piel de la radiación ultravioleta del sol.
- **2002:** RPF (Radical Protection Factor), complejo antioxidante que protege las células de la piel de los radicales libres y que se ha incorporado a todos los tratamientos de Lancaster.
- **2004:** Precious Sun, primer tratamiento que protege y estimula la reparación del ADN.
- **2010:** Sun Age Control, línea de tratamientos solares con ingredientes activos antienvejecimiento que ayuda a reforzar el proceso natural de reparación del ADN de la piel.
- **2012:** primera línea de productos solares que protegen de la radiación infrarroja.

COLABORACIÓN CON CIENTÍFICOS INDEPENDIENTES

Lancaster trabaja con investigadores de universidades, hospitales y fundaciones con el objetivo de desarrollar productos de la máxima calidad. En el caso de la nueva línea solar con Tecnología Infrarroja, ha contado con la colaboración del profesor Lademann, catedrático de Dermatología del hospital La Charité de Berlín (Alemania), reconocido por sus trabajos sobre fisiología cutánea y por haber desarrollado nuevos métodos de exploración de la piel.

La compañía ha contado asimismo con la colaboración del Privatinstitut Galenus GmbH de Berlín, especializado en el estudio de procesos metabólicos de la piel humana (envejecimiento, producción de radicales libres...); la colaboración entre Lancaster y el instituto berlinés ha permitido identificar causas del envejecimiento cutáneo prematuro a nivel molecular y buscar soluciones cosméticas para prevenir el fotoenvejecimiento.

NUEVOS PRODUCTOS

Lancaster lanza en el 2012 dos nuevos productos que incorporan la protección frente a la radiación infrarroja:

- **Confort Touch Cream.** Creado específicamente para el cuidado del rostro con SPF 50 (factor de protección solar).
- **Sun Beauty Satin Sheer Oil.** Aceite sin alcohol con complejo activador del bronceado y SPF 30.

Además de introducir estos dos nuevos productos, Lancaster ha reformulado su línea básica de tratamientos solares, que pasa a denominarse Sun Beauty. Todos los productos de la línea Sun Beauty incorporarán la nueva tecnología de protección contra infrarrojos, que estará identificada con una franja en el frasco con la leyenda Infrared Technology.

BIOGRAFÍAS DE LOS PONENTES

Olivier Doucet. Vicepresidente de Investigación y Desarrollo (I+D) de Lancaster. Anteriormente (1997-2008) había sido director del departamento de Investigación de la Piel en el Centro de Investigación Internacional de Lancaster en Mónaco.

Doctor en Farmacología Dermatológica por la Universidad de París XI (Francia), donde inició su carrera científica en el Laboratorio de Farmacología de la Facultad de Farmacia.

Es coautor de más de 60 investigaciones publicadas en revistas científicas internacionales o presentadas en congresos en los campos de la toxicología de la piel y la farmacología de la piel.

Es miembro —entre otras sociedades científicas— de la Academia de Ciencias de Nueva York; la Sociedad de Toxicología Francesa; la Sociedad de Farmacología y Toxicología de la Célula; y la Sociedad de Federaciones de Químicos Cosméticos.

Aurora Guerra. Jefe de Sección del servicio de Dermatología del hospital 12 de Octubre de Madrid y profesora titular de Dermatología de la Universidad Complutense.

Doctora por la facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y especialista en Dermatología Médico-quirúrgica y Venereología.

Es presidenta de la Sociedad de Dermatología de la Comunidad Autónoma de Madrid; presidenta de la Asociación Española de Mujeres Dermatólogas; coordinadora del Grupo de Trabajo para la Investigación de la Piel Sensible; y coordinadora del Grupo de Dermatología Psiquiátrica de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV).

Ha ganado —entre otros— el Premio Nacional de Investigación August Stieffel de la AEDV (2002); el Premio de la Academia Europea de Dermatología y Venereología por su investigación científica presentada en el congreso de Copenhague (1993); y en dos ocasiones el premio Antonio García Pérez de la AEDV (1993 y 2009).

Para más información de prensa:
INTERPROFIT
Cristina Gispert / Patricia Mas
Tel: 93 467 02 32 / 610 913 411 - 628 420 460
E-mail: cristina.gispert@interprofit.es / patricia.mas@interprofit.es