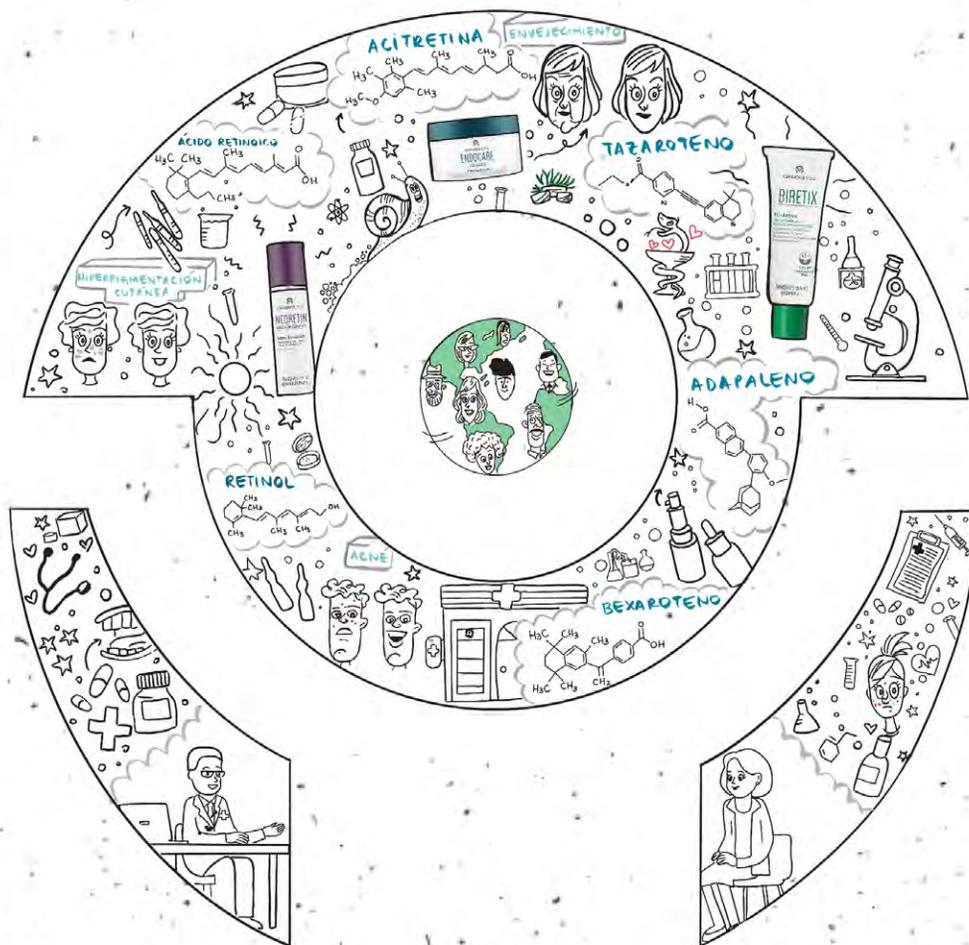
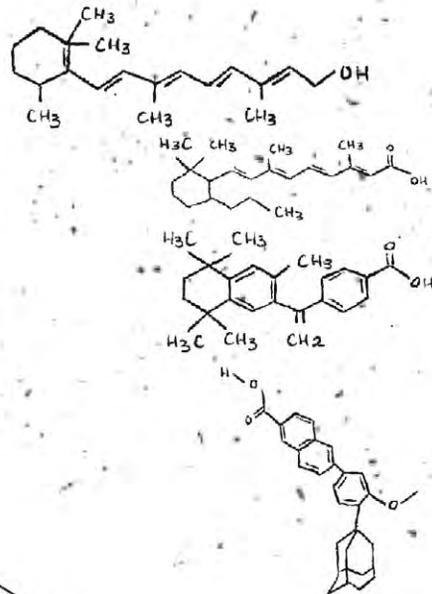
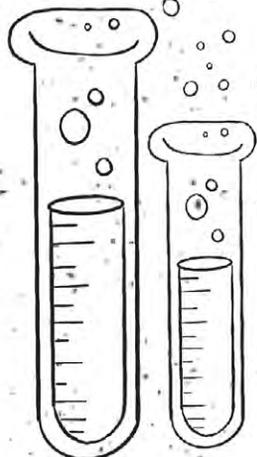
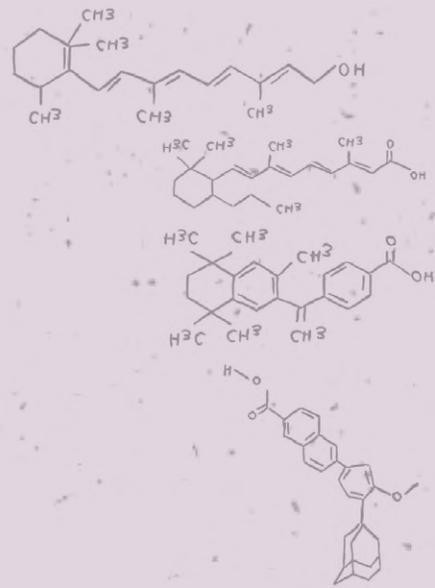


La guía de Cantabria Labs



sobre el manejo de los retinoides





MÓDULO 1

Manejo de los retinoides en hiperpigmentación cutánea

Producción editorial:

Editorial Glosa, S.L.

Avinguda de la Meridiana, 358, 10.^a planta - 08027 Barcelona

Teléfono: 932 684 946 - Telefax: 932 684 923

www.editorialglosa.es

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio, incluyendo las fotocopias o cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin la autorización por escrito del titular de los derechos.

Los derechos de propiedad intelectual de esta publicación son titularidad de Cantabria Labs.

Queda prohibida su comunicación pública, reproducción, distribución, transformación o cualquier otra actividad, salvo consentimiento previo por escrito de Cantabria Labs.

Índice

01	Hiperpigmentaciones adquiridas	5
	<i>Guillermo Solano-López</i>	
02	Retinoides y su manejo en el tratamiento de la hiperpigmentación cutánea	13
	<i>Cristina García Millán</i>	
03	Sustancias, combinaciones y fórmulas despigmentantes eficaces	25
	<i>María Jesús Lucero Muñoz</i>	
04	Protocolos despigmentantes	49
	<i>Gema Herrerías</i>	
05	Criterios de derivación al dermatólogo y protocolos tras las técnicas dermatológicas	65
	<i>Cristina García Millán</i>	

Volver al índice

01

Hiperpigmentaciones adquiridas

Guillermo Solano-López

Dermatólogo.

Director de la Clínica Dermatológica DERMIMED.

Madrid.



Las hiperpigmentaciones adquiridas son uno de los motivos más frecuentes en la consulta de dermatología y, aunque en su inmensa mayoría representan un motivo de consulta meramente estético, no hay que olvidar que, antes de iniciar y proponer un tratamiento cosmético al paciente, la correcta aproximación diagnóstica es fundamental para no caer en un error en cuanto a la indicación terapéutica.

El color de la piel es el resultado de la mezcla de pigmentos melánicos producidos por unas células especializadas llamadas *melanocitos*, que se localizan sobre la membrana basal de la epidermis y en el bulbo piloso. La melanogénesis es el mecanismo que da lugar a la síntesis de melanina, la cual se efectúa en el seno de una organela intracitoplasmática, de la familia de los lisosomas secretores, llamada *melanosoma*. Se producen dos familias de melaninas: la eumelanina, de color marrón o negro, y la feomelanina, de color amarillo o rojo anaranjado, que es menos fotoprotectora.

Son tres las enzimas responsables de la melanogénesis: la tirosinasa y las proteínas relacionadas con la tirosinasa 1 y 2. Una vez producida la melanina en el seno del melanocito, es transportada y es cedida a los queratinocitos que rodean al melanocito por un mecanismo citocrino¹.

Las causas que dan lugar a las hiperpigmentaciones adquiridas son el aumento del número de los melanocitos de la epidermis (la capa más superficial de la piel), el aumento de la melanina, o pueden ser pigmentaciones secundarias a la inflamación, que es lo que llamamos *hiperpigmentaciones posinflamatorias*.

En este primer módulo se hablará acerca de las tres condiciones más frecuentes vistas en la consulta del día a día: el melasma, las hiperpigmentaciones posinflamatorias y los lentigos solares, dejando las menos frecuentes en un segundo plano.

MELASMA

El melasma, también conocido como *pañ o mancha del embarazo* o *cloasma gravídico*, es un **trastorno adquirido muy frecuente que se debe al aumento de la melanina epidérmica, dérmica o ambas**, caracterizado por máculas (manchas) localizadas principalmente en la zona frontal (fig. 1), en



◀ Figura 1. Melasma.

las mejillas o en la región supralabial, aunque también se ven casos localizados en el escote o en el dorso de los antebrazos.

Es un trastorno benigno de curso generalmente crónico, que afecta principalmente a mujeres. Su prevalencia varía entre el 1,5 y el 33,3 %, dependiendo de la población. Se presenta, sobre todo, en mujeres premenopáusicas de fototipo oscuro (Fitzpatrick IV-VI), aunque también se puede observar en hombres y en cualquier fototipo^{2,3}. Aunque parece existir una predisposición genética, los factores hormonales y, sobre todo, la exposición a las radiaciones ultravioletas desempeñan un papel fundamental en su etiopatogenia. La aparición durante el embarazo (de ahí el nombre de *cloasma gravídico* o *pañó del embarazo*) y su relación con la toma de anticonceptivos apoyan la hipótesis hormonal, pero los factores exactos que causan su aparición en relación con las hormonas aún no se han dilucidado. La aparición de melasma en mujeres posmenopáusicas es rara. También es frecuente observar el melasma en la zona supralabial después de tratamientos de depilación con cera; esto, posiblemente, se deba más a una hiperpigmentación posinflamatoria debido al calor y al traumatismo en una paciente con predisposición a la pigmentación.

El manejo del melasma sigue siendo un reto para el dermatólogo, debido a su difícil tratamiento y a las recurrencias con las primeras exposiciones a la luz solar en el inicio del período estival. Dentro del arsenal terapéutico, **los mejores resultados se obtienen con el tratamiento tópico basado en combinaciones de los siguientes productos: hidroquinona en diferentes concentraciones (normalmente, utilizadas al 2 o al 4 %), ácido glicólico, ácido tranexámico, ácido retinoico, ácido tricloroacético, ácido kójico, ácido azelaico, ácido ascórbico o ácido mandélico, muchas veces utilizados en combinaciones o en formulaciones magistrales y asociados a corticoides** de baja potencia para contrarrestar los efectos de irritación ocasionados por la mayoría de los principios activos mencionados. Es muy importante saber que, aunque la hidroquinona es el principio activo de elección en el tratamiento de esta enfermedad, es un fármaco con posibles efectos secundarios serios como, por ejemplo, la ocronosis, por lo que debe ser indicada por un dermatólogo tanto en dosis como en duración, **salvo la hidroquinona al 2 %, en cuyo caso, el farmacéutico puede recomendarla a adultos y niños mayores de 12 años en la despigmentación local de las pequeñas manchas ocasionales de la piel, tales como el lentigo senil y las pecas, en períodos limitados de tiempo, no utilizándose en ningún caso más de 6 meses.** Además de los tratamientos tópicos que puedan prescribirse para ser utilizados a nivel domiciliario, existen infinidad de *peelings* químicos y mascarillas despigmentantes que pueden resultar muy útiles, pero deben ser individualizados en cada paciente, según el tipo de melasma, el fototipo y la actividad del paciente. La terapia con láser debe ser utilizada con extrema cautela en los casos de melasma, ya que, en muchas ocasiones, puede empeorar la situación. Existen estudios que indican que un porcentaje de pacientes mejoran con estos tratamientos; otros, que no experimentan ningún tipo de cambio; y otros, que pueden empeorar debido, posiblemente, a que el calor que generan puede provocar la exacerbación de la pigmentación. **Lo fundamental en el melasma es la fotoprotección con un factor de protección de 50 o 50+, que también proteja frente al espectro de la luz visible, incluso en épocas de invierno. Además de la fotoprotección tópica, está demostrada la eficacia de Fernblock®, un extracto único estandarizado de *Polypodium leucotomos*, por vía oral,** que se prescribe habitualmente antes del inicio del verano y se mantiene durante toda la época de sol, con estudios que demuestran cómo la puntuación en la escala de melasma MASI (Melasma Area and Severity Index) mejora (v. anexo 1). Lo ideal es combinar la fotoprotección tópica con la oral.

LENTIGOS SOLARES (MANCHAS SOLARES)

Los lentigos –o manchas solares o seniles– son máculas (manchas) bastante bien delimitadas, de coloración marrón clara a oscura, localizadas en áreas fotoexpuestas y que aparecen como respuesta a la exposición solar crónica ocasionada por la proliferación de melanocitos y el aumento de la melanina epidérmica. Son más frecuentes en fototipos claros, pero también se dan en personas de piel oscura y negra. Los sitios más frecuentes de aparición son la región facial, el escote, el dorso de las manos y los antebrazos, las piernas y en el cuero cabelludo, principalmente, en hombres de edad avanzada con pérdida de pelo (fig. 2).



◀ Figura 2. Lentigo.

Los lentigos solares, en principio, son lesiones planas sin relieve, pero, con el tiempo, pueden adquirir grosor o pueden aparecer sobre ellas otras lesiones que se denominan *queratosis seborreicas*. Estas lesiones, en casi la totalidad de los casos, son asintomáticas, pero, en algunas ocasiones, pueden ocasionar prurito y asustar a los pacientes. Muchas veces, podemos confundir un lentigo solar con lesiones premalignas o malignas como lo es el melanoma o lentigo maligno. Antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento, es fundamental la valoración de las lesiones y el correcto diagnóstico, mediante la observación clínica por un dermatólogo entrenado, mediante la utilización de herramientas como la dermatoscopia convencional o la confocal y, en muchas ocasiones, mediante el análisis anatomopatológico (biopsia). Existen casos en los que es muy difícil diferenciar clínicamente un simple lentigo solar de un melanoma.

La prevención se basa, fundamentalmente, en la fotoprotección, y el tratamiento de los lentigos solares normalmente se realiza mediante tratamientos con láser de tecnología Q-switched, que son los más apropiados o, en su defecto, en caso de no disponer de estos, también podrían utilizarse la luz pulsada intensa o tratamientos con ácido tricloroacético, fenol, glicólico o en combinación, con resultados formidables. Los tratamientos domiciliarios con agentes despigmentantes suelen ser insuficientes en el caso de estas lesiones.

HIPERPIGMENTACIÓN POSINFLAMATORIA

Cualquier proceso inflamatorio en la piel puede ocasionar lo que se conoce como *pigmentación o hiperpigmentación posinflamatoria*. Es más frecuente, sin lugar a dudas, en pacientes con fototipos altos (IV-VI), en afroamericanos y en asiáticos, aunque puede aparecer también en fototipos bajos. En pacientes con fototipo oscuro, el acné es la causa más común de hiperpigmentación posinflamatoria⁴ (fig. 3).



◀ Figura 3. Hiperpigmentación posinflamatoria.

Otras causas de esta afección son procesos traumáticos, quemaduras, infecciones, picaduras de insectos, dermatitis atópicas, urticarias y también medicamentos. El daño a nivel de la epidermis se traduce en un aumento de la producción de melanina por los melanocitos, con transferencia de esta melanina a otras células de la epidermis. Además, como hay un daño de la capa basal, lo que ocurre en ocasiones es la liberación de melanina a nivel de la dermis, con la fagocitosis de esta melanina por parte de los macrófagos. Este depósito de melanina a este nivel se mantiene durante largos períodos de tiempo y es mucho más difícil de tratar que un depósito de melanina a nivel de la epidermis. La hiperpigmentación posinflamatoria se caracteriza por máculas (manchas) hiperpigmentadas de coloración marronácea (melanina epidérmica) a azulada (melanina dérmica; en este caso, el pigmento se encuentra más profundo). El tratamiento es más difícil cuanto más profundo se encuentre el pigmento y cuanto más tiempo lleve afectado el paciente. **Lo principal en el tratamiento es eliminar la causa primaria que lo ocasiona –es decir, el desencadenante– y evitar la exposición solar mediante el uso de fotoprotectores con factor de protección solar alto (por encima de 30) y de amplio espectro, que cubra especialmente la radiación visible.** El tratamiento se basa, sobre todo, en agentes despigmentantes del tipo de la hidroquinona asociados a retinoides tópicos y, en muchos casos, exfoliaciones químicas y/o láser.

ACANTOSIS NIGRICANS

Se trata de una dermatosis caracterizada por placas aterciopeladas de coloración marronácea a negruzca. Está asociada frecuentemente a trastornos endocrinológicos como la obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes de tipo 2 o el síndrome del ovario poliquístico. En raras ocasiones, puede asociarse a algunos tipos de cáncer; el más frecuente es el adenocarcinoma gástrico. Las placas gruesas se encuentran, principalmente, en zonas de la nuca, las axilas, las zonas de flexión o los nudillos, y la coloración negruzca se debe más a la hiperqueratosis que al aumento de la melanina. El trastorno es, en la mayoría de los casos, asintomático, pero, en algunas ocasiones, puede cursar con prurito. El tratamiento debe ser el de la enfermedad de base (es decir, el tratamiento del sobrepeso, de la hiperinsulinemia, etc.), pero se han registrado mejorías con agentes tópicos y orales como los retinoides y el láser⁵.

MELANOSIS DE RIEHL

La melanosis de Riehl es una dermatitis pigmentada por contacto, que clínicamente se presenta como una pigmentación reticulada localizada en el área cigomática, temporal, frontal y en zonas laterales del cuello, aunque también puede aparecer en el dorso de los antebrazos. En ocasiones, se asocia a atrofia cutánea y telangiectasias (poiquilodermia reticulada de Civatte).

Se ha relacionado con la exposición a medicamentos, fragancias y a ingredientes presentes en cosméticos. El tratamiento se basa en identificar y retirar el agente causal y en la fotoprotección. También son útiles los agentes tópicos despigmentantes, así como la luz pulsada intensa y los tratamientos con láser.

HIPERPIGMENTACIÓN POR FÁRMACOS

Existe una larga lista de fármacos que pueden ocasionar hiperpigmentación, cada uno actuando por un mecanismo distinto; entre los más frecuentes, se encuentran los agentes quimioterápicos como la bleomicina, el busulfano, la ciclofosfamida, el 5-fluorouracilo, el metotrexato o la hidroxiurea.

También lo pueden ocasionar los antipalúdicos como la cloroquina, la hidroxicloroquina y la quinacrina. Las tetraciclinas como la minociclina también pueden provocar hiperpigmentación, así como la amiodarona, la clofazimina y algunos psicotrópicos.

Curiosamente, la aplicación en altas concentraciones y durante tiempos inadecuados del despigmentante por excelencia hidroquinona puede provocar una hiperpigmentación cutánea, ocasionando un cuadro llamado *oocronosis por acumulación de ácido homogentísico*. El tratamiento de esta entidad es un reto, de ahí que la utilización a conciencia de este principio activo deba hacerse con cautela.

OTRAS

Otras causas más raras de hiperpigmentación adquirida son el liquen plano pigmentado, la amiloidosis cutánea primaria, la enfermedad de Addison, el eritema discrómico *perstans*, etc., cuyos tratamientos en estos casos se basan en el tratamiento de la enfermedad de base y, en algunas ocasiones, aun corrigiendo el agente causal, no podemos eliminar la pigmentación ocasionada.

CONCLUSIONES

Como conclusión del capítulo, podemos decir que existen múltiples causas de hiperpigmentaciones adquiridas, de entre las cuales, las más frecuentes son el melasma, los lentigos solares y la hiperpigmentación posterior a diversos tipos de inflamaciones. La mayoría de ellas son tributarias de tratamiento tópico con agentes despigmentantes, *peelings* químicos, mascarillas despigmentantes o láser, aunque siempre individualizando al paciente y, sobre todo, basándose en una correcta aproximación diagnóstica por parte del dermatólogo y su actuación sinérgica con el farmacéutico para evitar errores y conseguir los mejores resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Montaudié H, Bertolotto C, Ballotti R, Passeron T. Fisiología del sistema pigmentario. Melanogénesis. EMC - Dermatología. 2014;48(1):1-11.
2. Sarkar R, Arora P, Garg VK, Sonthalia S, Gokhale N. Melasma update. Indian Dermatol Online J. 2014;5(4):426-35.
3. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. J Am Acad Dermatol. 2011;65(4):689-97.
4. Savory S, Pandya AG. Post-inflammatory hyperpigmentation. En: Jackson R, Pandya AG (eds.). Dermatology atlas for skin of color. Berlín-Heidelberg: Springer; 2014. p. 21-5.
5. Madhukar M. An approach to acanthosis nigricans. Indian Dermatol Online J. 2015;5(3):239-49.

Volver al índice

02

Retinoides y su manejo en el tratamiento de la hiperpigmentación cutánea



Cristina García Millán
Dermatóloga. Clínica Grupo Pedro Jaén. Madrid.

¿QUÉ SON LOS RETINOIDES?

Los retinoides son moléculas naturales o sintéticas que tienen la misma actividad biológica que la vitamina A. Esta no puede ser sintetizada por el organismo y se obtiene a través de fuentes externas. Se obtiene en forma de β -carotenos de fuentes vegetales y en forma de ésteres de retinilo si la fuente es animal. Sus funciones en el organismo son:

1. Promover el crecimiento general.
2. Regular el crecimiento y diferenciación del tejido epitelial.
3. Mantener la función visual.
4. Mantener la función reproductora.

Una vez asimilada por el organismo, la vitamina A se encuentra de forma natural en tres formas:

- ▶ Vitamina A alcohol o **retinol**.
- ▶ Vitamina A aldehído o **retinal**.
- ▶ Vitamina A ácido o **ácido retinoico**.

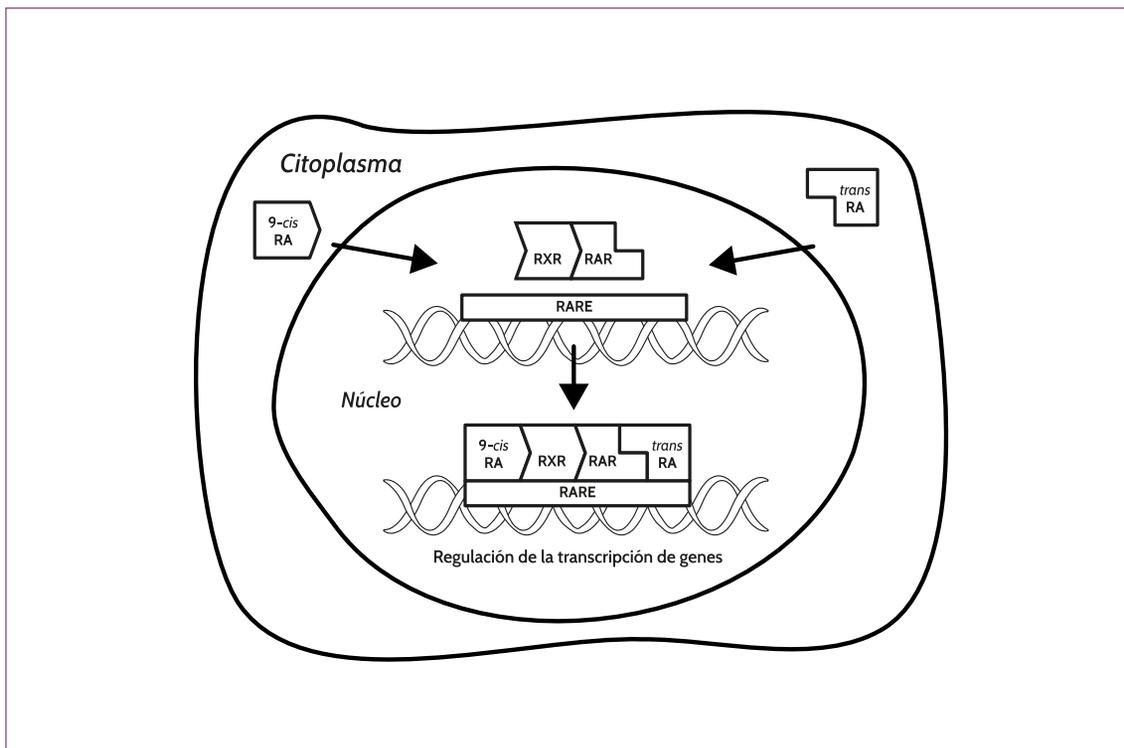
El **ácido retinoico es la forma activa de la vitamina A**, es decir, el que tiene la actividad biológica. El efecto de la vitamina A en el tejido epitelial atrajo la atención de los dermatólogos porque se había comprobado que la deficiencia de la vitamina A en los humanos producía enfermedades relacionadas con la queratinización de la piel, como acné, psoriasis, ictiosis o liquen plano, entre otras.

Existen algunos hitos históricos que merecen mención en el empleo de los retinoides en medicina, especialmente, para el manejo de enfermedades de la piel:

- ▶ En 1943, se empieza a administrar por vía oral la vitamina A para el tratamiento del acné. Debido al bajo índice terapéutico de la vitamina A, se comienza a sintetizar la forma ácida de esta vitamina, el ácido retinoico, y a administrarlo por vía oral para el tratamiento de los trastornos de la queratinización, lo cual resultó una revolución en el manejo de estas enfermedades.
- ▶ En 1962, se utiliza el ácido retinoico tópico en trastornos como la ictiosis y la pitiriasis *rubra pilaris*.
- ▶ En 1969, Kligman utiliza el ácido retinoico tópico en el acné, con buenos resultados.
- ▶ En 1971, se empieza a estudiar el uso de la isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinoico) oral en el acné.
- ▶ En 1972, se empiezan a investigar otros derivados sintéticos, con actividad análoga a la vitamina A, buscando más especificidad y menos efectos adversos: acitretina, tazaroteno, adapaleno y bexaroteno.

Los efectos biológicos de los retinoides se producen mediante la activación de receptores nucleares (receptor específico del ácido retinoico [RAR] y receptor del retinoide X [RXR]), regulando la

transcripción de genes. Es decir, penetran en el núcleo de las células y actúan como factores de transcripción, lo que conduce a la activación de diversas vías metabólicas en el organismo (fig. 1).



▲ **Figura 1.** Mecanismo de acción de los retinoides.

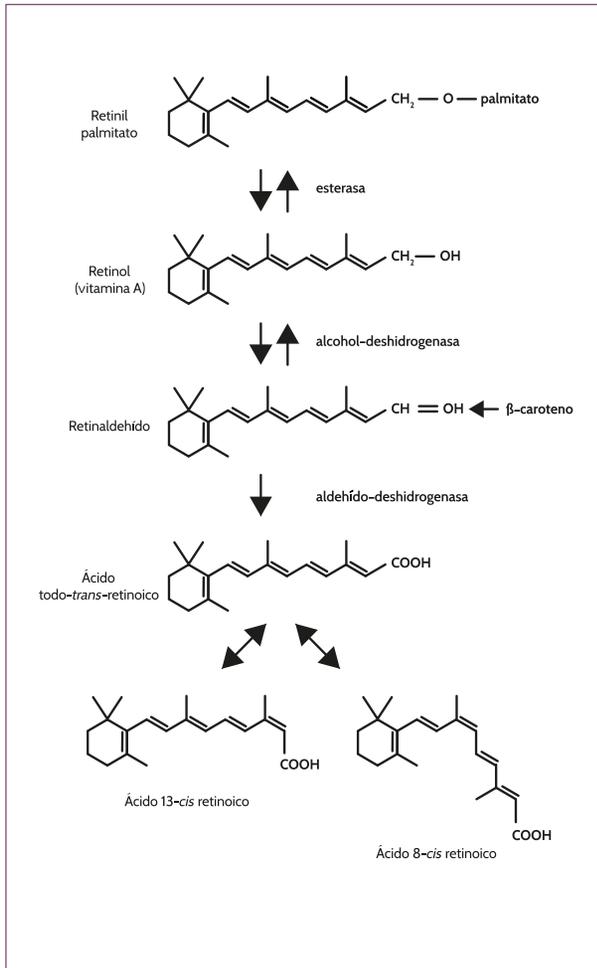
9-cis RA: ácido 9-cis-retinoico; RAR: receptor del ácido retinoico (*retinoic acid receptor*); RARE: elemento de respuesta al ácido retinoico (*retinoic acid responsive element*); RXR: receptor del retinoide X (*retinoid X receptor*); trans RA: ácido todo-trans-retinoico.

En función de las necesidades y/o enfermedad que se desea tratar, se puede optar por tratamiento tópico u oral.

En cuanto a los efectos biológicos del **uso tópico**:

- ▶ Si se aplica **retinol o retinaldehído**, estos se tienen que convertir a ácido retinoico (tretinoína) en el citoplasma para que pueda acceder al núcleo y unirse al RAR (fig. 2).
- ▶ Si se aplica directamente el **ácido retinoico**, solo tendrá lugar la unión en el núcleo del ácido retinoico al RAR.
- ▶ En el caso de los retinoides sintéticos como la **hidroxipinacolona retinoato, adapaleno o tazaroteno**, estos activan también los receptores nucleares (RAR y RXR). Una vez que se unen a estos, se inicia la transcripción de genes, regulando la proliferación y diferenciación celular, así como la síntesis de colágeno.

La **administración oral** de vitamina A pasa por la transformación al metabolito activo, ácido retinoico (fig. 2).



◀ **Figura 2.** Transformación del retinol en ácido retinoico.

Si se administra directamente por vía oral el ácido retinoico o sus derivados como la isotretinoína, la alitretinoína, la acitretina o el bexaroteno activan directamente los receptores nucleares (RAR y RXR), sin necesidad de una transformación previa.

Una vez que se unen a los receptores nucleares, se inicia la transcripción de genes. Estos dan instrucciones directas a las células, regulando diferentes mecanismos celulares: disminuyendo la inflamación, regulando la diferenciación y proliferación celular y regulando la actividad de la glándula sebácea (menor producción de sebo).

Los efectos adversos de los retinoides son:

- ▶ **Dermatitis retinoide:** eritema, sequedad, quemazón, escozor, prurito. Esta reacción adversa es dependiente de la dosis, por lo que se recomienda aumentar poco a poco su uso hasta que la piel se adapte y tolere los retinoides tópicos (fig. 3).
- ▶ **Teratogénesis** (solo demostrado en retinoides orales): se necesita obtener un resultado negativo en la prueba del embarazo. Los retinoides tópicos no están recomendados, a pesar de que no haya evidencia de efecto teratógeno.
- ▶ **Síndrome de hipervitaminosis A** (solo demostrado en retinoides orales).
- ▶ **Lesiones en las mucosas** (solo demostrado en retinoides orales): sequedad en labios y piel, disminución de la producción de sebo, disminución del estrato córneo, alteración de la función de barrera de la piel.
- ▶ **Hiperlipidemia** (solo demostrado en retinoides orales): aumento de triglicéridos y colesterol.



◀ Figura 3. Dermatitis retinoide.

Se sabe que los retinoides constituyen un pilar fundamental en el tratamiento del envejecimiento cutáneo de forma global. Su empleo frecuente en distintas fórmulas y presentaciones aporta beneficios a nivel superficial y profundo:

- ▶ **A nivel de la epidermis:** es en esta capa de la piel donde son más potentes los retinoides. Por eso, se puede decir que son «transformadores epidérmicos», ya que, al aumentar el grosor epidérmico mejorando su estructura, se observa clínicamente una disminución de arrugas finas, además de una mejora de la textura (es decir, una superficie más lisa y suave), un tono más uniforme (disminuyen las heterocromías y pigmentaciones) y, por lo tanto, una mayor luminosidad (en una superficie más lisa, la luz se refleja de forma homogénea).
- ▶ **A nivel de la dermis:** en esta capa, los beneficios se ven a más largo plazo. Promueven la producción de fibras de colágeno y elastina, observándose: mejoría de la firmeza y elasticidad y reducción de las arrugas.

RETINOIDES EN LA HIPERPIGMENTACIÓN CUTÁNEA

De todos los efectos beneficiosos de los retinoides a nivel cutáneo, vamos a centrarnos en su capacidad despigmentante y unificadora del tono. Esta propiedad les confiere una gran utilidad en su empleo para el consejo dermocosmético.

Las alteraciones de la pigmentación cutánea son un motivo de consulta muy frecuente en dermatología. Debido a la mayor concienciación social que existe sobre el cuidado de la piel y la importancia de lucir una piel sana, sin imperfecciones, se ha asistido a una mayor demanda de tratamientos destinados a la mejoría de discromías y alteraciones en la pigmentación, con el objetivo de unificar y homogeneizar el tono de la piel.



Las alteraciones de la pigmentación de la piel que reciben mayor número de consultas son el melasma, las hiperpigmentaciones posinflamatorias y los lentigos, en el contexto del fotoenvejecimiento y fotodaño solar.

En el manejo de estas afecciones, se pueden emplear diferentes abordajes en consulta como *peelings* médicos, fórmula de Kligman modificada¹ o diferentes fuentes de luz como la luz pulsada o el láser de alejandrita de picosegundos², pero no debemos olvidar que **los retinoides en las alteraciones de la pigmentación cutánea siguen teniendo un papel relevante**, tanto aquellos que son fármacos como los cosméticos. En el campo de la dermocosmética, existen diversas tecnologías basadas en mantener los beneficios de los retinoides minimizando sus efectos adversos (irritación de la piel o molestias).

En el manejo de retinoides, es esencial un asesoramiento personalizado y una supervisión por parte del experto, tanto el farmacéutico como el dermatólogo, que indicarán el más adecuado, el mejor momento para usarlo y la pauta correcta de administración.

Los retinoides como la tretinoína y el ácido retinoico se usaron por primera vez en combinación con hidroquinona en el tratamiento del melasma, esencialmente, como potenciadores de la penetración

transepidérmica de los activos despigmentantes, pero, posteriormente, se observó que tienen capacidad propia para inhibir la formación de melanina³.

Todos los retinoides actúan sobre las diferentes etapas de la melanogénesis en mayor o menor medida: por un lado, promueven la pérdida rápida de pigmento a través del aumento del recambio epidérmico, por lo que disminuirá el número de melanocitos cargados de melanina; además, por otro lado, disminuye el tiempo de contacto entre los queratinocitos y los melanocitos, de forma que la transferencia de melanosomas se reduce. También hay una reducción del tamaño del complejo de Golgi y el retículo endoplasmático de los melanocitos⁴. Asimismo, tienen un efecto directo en la melanogénesis, al inhibir la actividad de la tirosinasa, una de las enzimas más importantes en la formación de melanina y de la proteína relacionada con la tirosinasa o TRP1. El ácido retinoico actúa a nivel postranscripcional⁵. En comparación con los compuestos fenólicos como la hidroquinona o el mequinol, el ácido retinoico tarda más tiempo en actuar y, por este motivo, los efectos son visibles en unos 4-6 meses si se utiliza en monoterapia.

Cuando el problema de pigmentación es leve, los retinoides tópicos pueden resultar efectivos como terapia individual. Sin embargo, los problemas pigmentarios más significativos y/o persistentes suelen precisar tratamiento inicial con retinoides en combinación con otros fármacos como la hidroquinona y el ácido kójico.

Los retinoides más empleados son los siguientes (tabla 1):

- ▶ **Tretinoína:** es la forma activa de la vitamina A. Este principio activo se considera el fármaco de referencia en el tratamiento del acné y las manchas y como antiedad. Es un ingrediente con registro de fármaco, por lo que los productos que lo lleven serán medicamentos o productos sanitarios de clase III. En fórmulas industriales, están aprobadas las concentraciones al 0,02 y al 0,05 % como tratamiento antiedad, y al 0,025, al 0,05, al 0,1 y al 0,4 % como tratamiento para el acné.

En fórmula magistral, pueden usar la concentración que quieran y se puede emplear, de esta forma, para *peelings* en consulta, etc.

En cuanto a su empleo en alteraciones pigmentarias, la monoterapia con tretinoína ha demostrado buena respuesta terapéutica en diversos ensayos clínicos^{6,7}, pero se obtienen mejores resultados en combinación con otros agentes como, por ejemplo, hidroquinona y corticoides tópicos, o con la fórmula de Kligman. Los efectos secundarios más comunes incluyen eritema, molestias, sequedad y descamación. La inflamación puede causar hiperpigmentaciones, particularmente, en personas con piel oscura, así que esto debe tenerse en cuenta a la hora de realizar tratamientos en monoterapia con tretinoína⁸.

Se debe recomendar a los pacientes que utilicen fotoprotección siempre que se encuentren en tratamiento con ácido retinoico, tretinoína o cualquier otro retinoide o derivado.

- ▶ **Retinol:** se puede formular como tal (es decir, como retinol), pero, debido a su gran inestabilidad (se deteriora con facilidad con la luz, el agua y el aire), en ocasiones, se formula en forma de éster (palmitato de retinilo, acetato de retinilo, etc.). También se formula el retinol incluido en diferentes sistemas de liberación, como en glicoesferas o en microesponjas (en Cantabria Labs, en las marcas NEORETIN[®], BIRETIX[®] y ENDOCARE[®]).

Es un ingrediente cosmético y, actualmente, no hay restricciones en cuanto a las concentraciones que incluir en las fórmulas. Los efectos adversos son los que autolimitan a los fabricantes. Debe transformarse en la piel en ácido retinoico para tener actividad biológica. Hay mucha controversia en cuanto a la cantidad de ácido retinoico que se forma a partir del retinol, ya que es una transformación enzimática. Para simplificar, consideraríamos que el retinol es entre 10 y 20 veces menos potente que el ácido retinoico. Así, un 1% de retinol equivaldría a un 0,1-0,05% de ácido retinoico, de forma aproximada.

- ▶ **Hidroxicinolona retinoato (HPR):** es un éster del ácido retinoico. Ha demostrado activar los mismos receptores nucleares que el ácido retinoico (RAR y RXR), aunque su potencia es algo menor.

También produce menos efectos adversos que el ácido retinoico. La equivalencia con el ácido retinoico sería: 0,1% de HPR = 0,072% de ácido retinoico. Actualmente, no hay restricciones para las concentraciones que incluir en los cosméticos, salvo las derivadas de los efectos adversos. Este retinoide también se encuentra presente en las marcas NEORETIN®, BIRETIX® y ENDOCARE®.

- ▶ **Tazaroteno⁹:** es un profármaco retinoide que se convierte en su forma activa, el ácido carboxílico («ácido tazaroténico»), y se une a los receptores de ácido retinoico. Se emplea en el tratamiento del acné y se ha demostrado su eficacia en el manejo de las hiperpigmentaciones posinflamatorias, pero no existen publicaciones que demuestren su eficacia en el melasma.

Otros activos no retinoides que merece la pena mencionar son el adapaleno y el ácido azelaico:

- ▶ **Adapaleno:** es un derivado del ácido naftoico con actividad retinoide. Se ha demostrado su eficacia en algunos ensayos clínicos, pero con mejor tolerancia que la tretinoína y el ácido retinoico¹⁰.

- ▶ **Ácido azelaico:** es un ácido dicarboxílico, no fenólico y de origen natural, que inhibe competitivamente la tirosinasa. Se concibió inicialmente como un agente antiacné tópico, pero, debido a su efecto sobre la tirosinasa, también se ha utilizado para tratar alteraciones de la pigmentación, siendo eficaz en el melasma y en hiperpigmentaciones posinflamatorias. Sus mecanismos de acción incluyen la inhibición de la síntesis de ácido desoxirribonucleico y las enzimas mitocondriales, lo que induce efectos citotóxicos directos sobre el melanocito¹¹.

El ácido azelaico tópico no tiene efecto despigmentante en la piel normalmente pigmentada, pero sí es eficaz en las pigmentaciones anómalas. Esta especificidad puede atribuirse a sus efectos selectivos sobre los melanocitos anómalos¹². En dermatología, se suele emplear, sobre todo, para la hiperpigmentación posinflamatoria (por ejemplo, tras lesiones de acné y en cicatrices hiperpigmentadas). Un dato para tener en cuenta es que se cree que los radicales libres contribuyen a la hiperpigmentación, y el ácido azelaico actúa reduciendo la producción de radicales libres¹³.

Un estudio aleatorizado doble ciego ha demostrado que el empleo de ácido azelaico al 20% puede resultar igual de eficaz que la hidroquinona al 4% en el tratamiento del melasma, pero con mayor tolerancia¹⁴. Si comparamos la eficacia de la misma concentración de ácido azelaico con hidroquinona al 2%, algunos autores indican que podría ser más eficaz, aunque se precisan más ensayos controlados¹⁵.

Una combinación de ácido azelaico con tretinoína al 0,05% o ácido glicólico al 15-20% puede producir un aclaramiento de la piel de forma más precoz y con mejores resultados. Los efectos adversos del ácido azelaico incluyen prurito, eritema leve y ardor¹⁶.

En general, para el tratamiento de las diferentes hiperpigmentaciones, se prefiere la combinación de distintos principios activos, ya que la melanogénesis es un proceso complejo de múltiples etapas, en el que la enzima tirosinasa actúa sobre las moléculas precursoras para producir melanina en orgánulos específicos (melanosomas).

Los melanosomas se transfieren de los melanocitos a los queratinocitos, produciendo finalmente el color de la piel que se objetiva visualmente. Para el control de las alteraciones de la pigmentación, lo ideal es que se actúe en diferentes etapas del proceso de melanogénesis, combinando distintos ingredientes para obtener un mejor efecto terapéutico.

Tabla 1. Características de los principales retinoides

	Naturaleza del compuesto	Registro	Tipo de formulación	Concentraciones disponibles	Mecanismo de acción	Metabolismo	Teratogenicidad (1)	Efectos adversos más comunes (2)	Indicaciones aprobadas	Indicaciones fuera de ficha
Retinol	Natural	Cosmético	Tópico	No hay restricción; generalmente, 0,1%-1,5%	Regula la transcripción de genes tras convertirse en ácido retinoico	Se transforma en el metabolito activo, ácido retinoico: 1% de retinol = 0,1% de ácido retinoico (aproximadamente)	No hay datos disponibles	Irritación, eritema, descamación, sequedad	NA	Antiedad, hiperpigmentaciones, acné
Ácido todo-trans-retinoico (tretinoína)	Natural	Fármaco	Tópico	0,02%, 0,025%, 0,05%, 0,1%, 0,4%	Son moléculas reguladoras (como las hormonas). Se unen a los receptores nucleares RAR y/o RXR y regulan la transcripción de genes para el crecimiento y diferenciación celular y para la síntesis de proteínas	No necesita transformación porque es un metabolito activo	Categoría C	Irritación, eritema, descamación, sequedad	Acné vulgaris, arrugas, manchas y textura facial rugosa	Queratosis actínica, mejora la curación de las heridas, procesos hiperqueratósicos, estrías nuevas
	Natural	Fármaco	Oral	10 mg			Categoría X	Igual que la isotretinoína	Leucemia promielocítica	NA
Ácido 13-cis-retinoico (isotretinoína)	Natural	Fármaco	Oral	10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg	Son moléculas reguladoras (como las hormonas). Se unen a los receptores nucleares RAR y/o RXR y regulan la transcripción de genes para el crecimiento y diferenciación celular y para la síntesis de proteínas	No necesita transformación porque es un metabolito activo	Categoría X	Sequedad cutánea, ocular y de mucosas; fotosensibilidad; fatiga; dolor de cabeza; problemas gastrointestinales	Acné vulgaris	Rosácea, hidrosadenitis supurativa, enfermedad de Darier, pitiriasis rubrae, dermatosis ictiosiformes, lupus eritematoso, liquen plano
Ácido 9-cis-retinoico (alitretinoína)	Natural	Fármaco	Tópico	0,1%			Categoría D	Irritación, dermatitis de contacto, eritema, picor	Sarcoma de Kaposi relacionado con el sida	Otros tipos de sarcoma de Kaposi, fotoenvejecimiento y dermatitis de las manos
	Natural	Fármaco	Oral	10 mg, 30 mg	Categoría X	Problemas oculares, sofocos, sequedad de mucosas, pérdida de cabello, dolor muscular y articular, dolor de cabeza, enrojecimiento facial, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia	Eccema crónico de manos	NA		

Continúa

Tabla 1. Características de los principales retinoides (continuación)

	Naturaleza del compuesto	Registro	Tipo de formulación	Concentraciones disponibles	Mecanismo de acción	Metabolismo	Teratogenicidad (1)	Efectos adversos más comunes (2)	Indicaciones aprobadas	Indicaciones fuera de ficha
Hidroxi-pi-nacolona retinoato (HPR, éster del ácido retinoico)	Sintético	Cosmético	Tópico	No hay restricción; generalmente, 0,05%-0,1%	Son moléculas reguladoras (como las hormonas). Se unen a los receptores nucleares RAR y/o RXR y regulan la transcripción de genes para el crecimiento y diferenciación celular y para la síntesis de proteínas	Activo sin necesidad de transformación; equivale a: 0,1% de HPR = 0,072% de ácido retinoico	No hay datos disponibles	Irritación, eritema, descamación	NA	Antiedad, hiperpigmentaciones, acné
Acitretina	Sintético	Fármaco	Oral	10 mg, 25 mg		Activo sin necesidad de transformación	Categoría X	Igual que la isotretinoína	Psoriasis	Dermatitis icliosiformes, lupus eritematoso, liquen plano
Tazaroteno	Sintético	Fármaco	Tópico	0,05%, 0,1%		Se transforma en la forma ácida	Categoría X	Irritación, eritema, descamación, sequedad	Acné vulgaris, psoriasis	Manchas, ictiosis lamelar, CTCL
Adapaleno	Sintético	Fármaco	Tópico	0,1%, 0,3%		Activo sin necesidad de transformación	Categoría C	Irritación, eritema, descamación, picor, escozor	Acné vulgaris	Manchas, queratosis actínicas
Bexaroteno	Sintético	Fármaco	Tópico	1%		Activo sin necesidad de transformación	Categoría X	Irritación, dermatitis de contacto, eritema, picor	CTCL	Psoriasis, dermatitis de las manos y alopecia areata
	Sintético	Fármaco	Oral	75 mg		Activo sin necesidad de transformación	Categoría X	Igual que la isotretinoína		NA

(1) Teratogenicidad

Categoría C: indica una de las siguientes posibilidades

- a) Los estudios en animales muestran efectos teratógenos, pero aún no se ha ensayado en humanos
- b) Aún no se han efectuado estudios (ni en humanos ni en animales)

Categoría D: se han efectuado estudios que demuestran efectos teratógenos sobre el feto humano, pero, en ocasiones, el beneficio obtenido con el empleo de estos medicamentos puede superar el riesgo esperado (uso en situaciones límite)**Categoría X:** medicamentos que han demostrado, indudablemente, poseer efectos teratógenos manifiestos y cuyos riesgos superan con creces el posible beneficio que se desea obtener

(2) En caso de fármacos, consultar la ficha técnica para más información

CTCL: linfoma cutáneo de células T; NA: no aplica; RAR: receptor del ácido retinoico; RXR: receptor del retinoide X.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guerrero D. Dermocosmetic management of hyperpigmentations. *Ann Dermatol Venereol*. 2012;139 Suppl 4:S166-9.
2. Chalermchai T, Rummaneethorn P. Effects of a fractional picosecond 1,064 nm laser for the treatment of dermal and mixed type melasma. *J Cosmet Laser Ther*. 2018;20(3):134-9.
3. Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(6):1048-65.
4. Rigopoulos D, Gregoriou S, Katsambas A. Hyperpigmentation and melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2007;6(3):195-202.
5. Picardo M, Carrera M. New and experimental treatments of cloasma and other hypermelanoses. *Dermatol Clin*. 2007;25(3):353-62, ix.
6. Griffiths CE, Finkel LJ, Ditre CM, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoid acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. *Br J Dermatol*. 1993;129(4):415-21.
7. Kimbrough-Green CK, Griffiths CE, Finkel LJ, Hamilton TA, Bulengo-Ransby SM, Ellis CN, et al. Topical retinoid acid (tretinoin) for melasma in black patients. A vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol*. 1994;130(6):727-33.
8. Cheong KA, Kim HJ, Kim JY, Kim CH, Lim WS, Noh M, et al. Retinoic acid and hydroquinone induce inverse expression patterns on cornified envelope-associated proteins: implication in skin irritation. *J Dermatol Sci*. 2014;76(2):112-9.
9. Grimes P, Callender V. Tazarotene cream for postinflammatory hyperpigmentation and acne vulgaris in darker skin: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *Cutis*. 2006;77(1):45-50.
10. Dogra S, Kanwar AJ, Parsad D. Adapalene in the treatment of melasma: a preliminary report. *J Dermatol*. 2002;29(8):539-40.
11. Nguyen QH, Bui TP. Azelaic acid: pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and its therapeutic role in hyperpigmentary disorders and acne. *Int J Dermatol*. 1995;34(2):75-84.
12. Halder RM, Richards GM. Topical agents used in the management of hyperpigmentation. *Skin Therapy Lett*. 2004;9(6):1-3.
13. Lowe NJ, Rizk D, Grimes P, Billips M, Pincus S. Azelaic acid 20% cream in the treatment of facial hyperpigmentation in darker-skinned patients. *Clin Ther*. 1988;20(5):945-59.
14. Baliña LM, Graupe K. The treatment of melasma. 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. *Int J Dermatol*. 1991;30(12):893-5.
15. Verallo-Rowell VM, Verallo V, Graupe K, López-Villafuerte L, García-López M. Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989;143:58-61.
16. Lynde CB, Kraft JN, Lynde CW. Topical treatments for melasma and postinflammatory hyperpigmentation. *Skin Therapy Lett*. 2006;11(9):1-6.

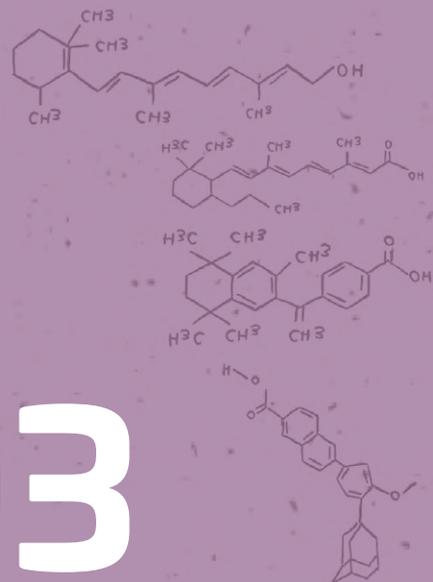
Volver al índice

03

Sustancias, combinaciones y fórmulas despigmentantes eficaces

María Jesús Lucero Muñoz

*Farmacéutica. Profesora titular de Dermofarmacia.
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.
Universidad de Sevilla.*



INTRODUCCIÓN

El color de la piel siempre ha sido motivo de preocupación para los seres humanos y tanto hombres como mujeres, a menudo, desean alterarlo bien sea por motivos dermatológicos, bien cosméticos. En determinadas culturas, el blanqueamiento corporal y la piel «blanca de porcelana» son lo deseado, mientras que, en ciertas áreas geográficas del mundo, es el «bronceado» lo preferido, provocando un envejecimiento acelerado de la piel y una mayor incidencia de cáncer cutáneo¹.

La modulación de los pigmentos cutáneos que dan lugar al color de la piel tiene que ser segura y eficaz. Las personas con pigmentación más oscura tienen melanocitos que producen más melanina; sus melanosomas son más grandes, con más pigmento y sufren su degradación a un ritmo más lento que en las personas con pieles claras. Si el número de melanocitos es igual en todas las razas, el factor responsable del color de la piel es la actividad de los melanocitos y su interacción con los queratinocitos².

PIGMENTACIÓN DE LA PIEL

En el estrato basal de la epidermis, hay células especializadas llamadas *melanocitos* que producen los distintos pigmentos y cada una está rodeada por, aproximadamente, 36 queratinocitos. La síntesis de melanina, nombre común de estos pigmentos, está regulada por una enzima, la tirosinasa, que es producida por los melanocitos. Tras su traducción y posterior procesamiento en el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi, se moviliza a orgánulos especializados, los melanosomas, en donde la melanina se sintetiza y se deposita. En la piel y el cabello, los melanosomas se transfieren desde los melanocitos hasta los queratinocitos vecinos y se distribuyen en esos tejidos para producir el color visible de la piel. Una de las funciones principales de la melanina es la prevención del cáncer cutáneo inducido por la radiación ultravioleta (UV) mediante la absorción de su energía y, con ello, la protección del daño en el ácido desoxirribonucleico (ADN) nuclear. Aunque esto es así, el exceso de producción de melanina y/o su distribución anormal pueden causar hiperpigmentación irregular de la piel, como ocurre en el melasma y en la hiperpigmentación posinflamatoria (HPI). Para desarrollar tratamientos cosméticos que mejoren o prevengan estos trastornos, generalmente, se apoyan en la interrupción de la actividad de la tirosinasa³, aunque se conocen otros objetivos que reducen la síntesis y el depósito de melanina, como son: la inhibición de la transcripción de su ácido ribonucleico mensajero (ARNm), la interrupción de su glicosilación, la inhibición competitiva o no competitiva de su actividad catalítica o la aceleración de su degradación⁴.

Producción y distribución de melanina

La melanina se produce en los melanosomas, teniendo cuatro etapas de desarrollo en el interior del melanocito. En la etapa I, los premelanosomas se caracterizan por su forma esférica y matriz amorfa. Durante la etapa II, se vuelven más ovales, sin melanina aparente. En la etapa III, después de la actividad de la tirosinasa, comienza la producción de melanina, y la melanización continúa hasta la etapa IV, en donde los melanosomas se transfieren a los queratinocitos a lo largo de microtúbulos de

las estructuras dendríticas de los melanocitos². A medida que los queratinocitos maduran, se mueven con su contenido de melanina hacia el estrato córneo de la epidermis. Es el contenido de pigmento dentro de la epidermis –y, en particular, en su superficie– el que confiere el color de la piel, ya que el pigmento dentro de los melanocitos no es visible.

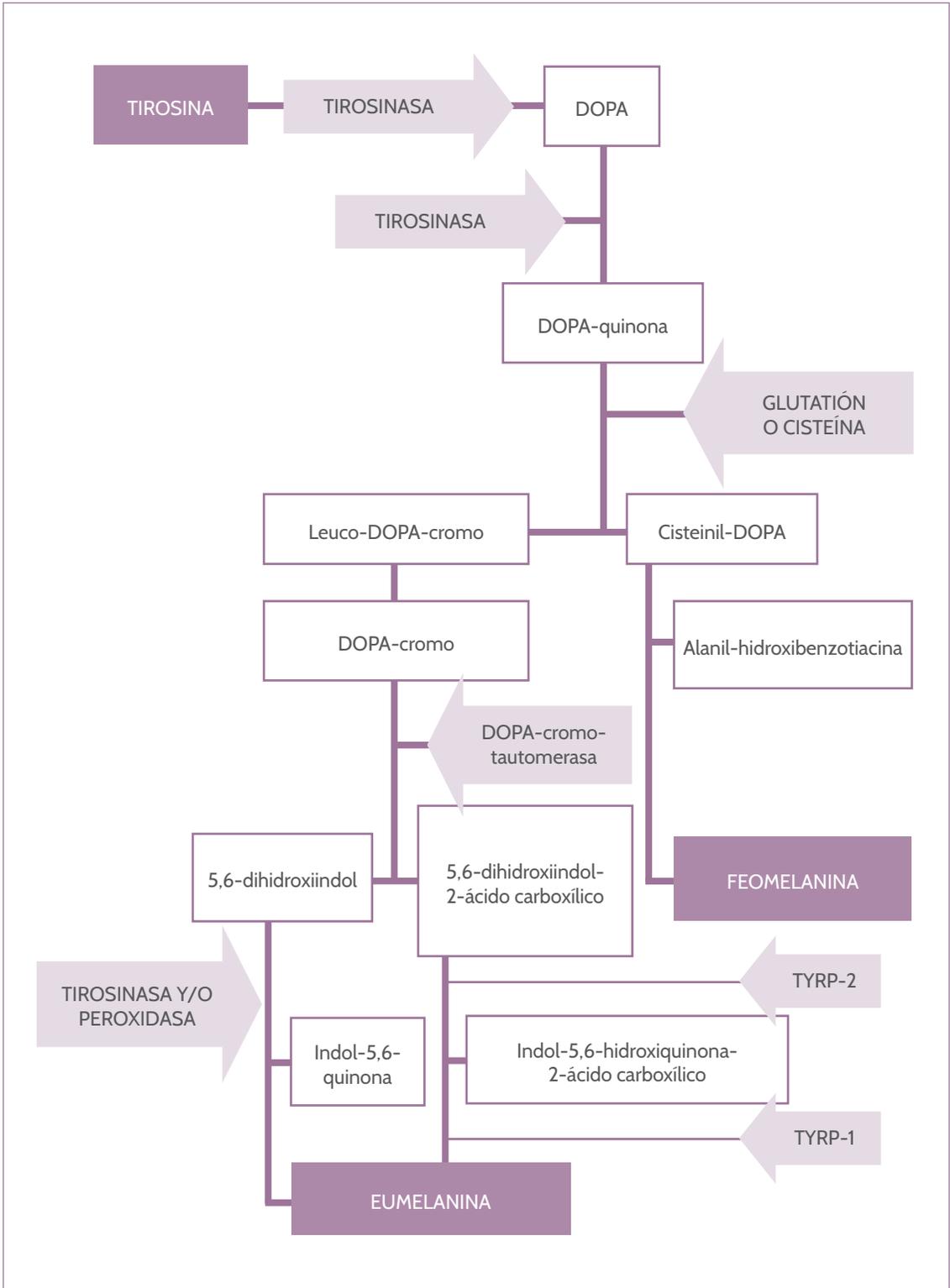
La base química y enzimática de la melanogénesis está muy documentada. La enzima clave es la tirosinasa, que es absolutamente esencial para la formación de melanina. La tirosinasa inicia una cascada de reacciones que convierten el aminoácido tirosina en el biopolímero melanina. Durante la primera reacción en este proceso, la tirosinasa cataliza la hidroxilación de la tirosina a dihidroxifenilalanina (DOPA). Una vez formada, puede, espontáneamente o con la ayuda de la tirosinasa, oxidarse a DOPA-quinona o, en el caso de la presencia de grupos sulfhidrilo (glutación o cisteína), formarse cisteinil-DOPA. La DOPA-quinona se puede ciclar para formar DOPA-cromo, producto intermedio anaranjado, y descarboxilarse espontáneamente generando DHI (5,6-dihidroxiindol), que se oxida y polimeriza rápidamente para formar un polímero marrón oscuro/negro, insoluble y de alto peso molecular, conocido como DHI-melanina. Sin embargo, si está disponible la enzima DOPA-cromo-tautomerasa (TYRP-2), la DOPA-cromo se tautomeriza y da lugar a DHICA (DHI-2-ácido carboxílico), que puede oxidarse y polimerizarse para formar DHICA-melanina. Esta melanina es de color marrón más claro, moderadamente soluble y de tamaño molecular intermedio. Existen dos proteínas relacionadas con la tirosinasa, TYRP-1 y TYRP-2, que comparten las actividades catalíticas y las funciones reguladoras durante la melanogénesis y, aunque no son limitantes en la melanogénesis, la proporción entre ellas afecta a la proporción de melaninas insolubles/más solubles, lo que influye en el color de la piel. Además, la TYRP-1 estabiliza la tirosinasa, por lo que su reducción debería dar como resultado una menor producción del pigmento. Aunque la TYRP-1 no ha sido un objetivo para los ingredientes cosméticos despigmentantes/blanqueantes, se ha demostrado que la expresión de su ARNm se correlaciona con la despigmentación (fig. 1)^{5,6}.

En definitiva, la disponibilidad de las enzimas y de los sustratos melanogénicos es la responsable de los tipos de melanina producida⁶: eumelanina (de color negro/marrón e insoluble) y feomelanina (de color rojizo/amarillo y soluble). Las personas con tonos de piel más oscuros tienen mayormente eumelanina y una cantidad menor de feomelanina, mientras que lo contrario ocurre en personas con un color de piel claro.

Regulación de la melanogénesis

La melanogénesis es un proceso complejo y puede ser controlado a diferentes niveles. Se ha encontrado que hay más de 150 genes que regulan la pigmentación, y muchos afectan al proceso de desarrollo crucial para los melanoblastos, mientras que otros regulan la supervivencia y diferenciación de los melanocitos. A nivel celular, es regulada a través de la formación de los melanosomas, cuyo tamaño, número y densidad dependen del contenido de melanina. Finalmente, la melanogénesis se controla a nivel subcelular, donde el gen de la expresión para producir melanina está codificado por las enzimas melanogénicas TYRP-1 y TYRP-2.

El inicio y la extensión de la melanogénesis pueden estar influenciados por diversos factores extrínsecos (radiación UVB y sustancias químicas) e intrínsecos (moléculas segregadas por queratinocitos o melanocitos circundantes, fibroblastos y células inflamatorias neuronales o endocrinas). En el curso de la melanogénesis inducida por UVB, en la epidermis, existen tres pasos



▲ **Figura 1.** Biosíntesis de melanina e implicación de las enzimas melanógenas.

DOPA: dihidroxifenilalanina (*dihydroxyphenylalanine*); TYRP: DOPA-cromo-tautomerasa (*tyrosinase-related protein*).

responsables con gran influencia: la proliferación de melanocitos, la síntesis de melanina y la transferencia de los melanosomas a los queratinocitos⁶.

La tirosinasa es estimulada por la radiación UV, por fragmentos de ADN como los dinucleótidos de timidina, por la hormona estimulante de los melanocitos o MSH (*melanocyte-stimulating hormone*), así como por factores de crecimiento (factor de crecimiento fibroblástico β [β -FGF] y endotelina). La proteinquinasa C y la adenosina monofosfato (AMPc) aumentan la producción de melanina, al igual que las prostaglandinas D2, E2 y F2, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las interleucinas IL-1 α , IL-1 β e IL-6. La vitamina D también puede participar en la estimulación de la melanogénesis. Seiberg *et al.*⁵ han encontrado en estudios realizados en cultivo celular que el receptor de la proteasa activada 2 (PAR-2), expresado en los queratinocitos, es importante en la regulación de la fagocitosis de los melanosomas. Este receptor se puede regular por la radiación UV, por lo que se cree que es importante en los trastornos de hiperpigmentación, reduciendo la transferencia y la distribución de melanosomas, mientras que el factor de crecimiento de queratinocitos/fibroblástico (KGF/FGF) promueve la transferencia de melanosomas, estimulando el proceso fagocítico².

La producción anormal de melanina por parte de melanocitos hiperactivos y su acumulación en diferentes partes específicas del cuerpo conduce a una gran cantidad de trastornos dermatológicos que incluyen, entre otros: melasma, pecas, lentigo solar (manchas de la edad) y HPI. Por su parte, la radiación UV puede provocar daños en el ADN, mutación genética, desarrollo de cáncer, deterioro del sistema inmunitario y fotoenvejecimiento⁶.

MECANISMOS DE INHIBICIÓN DE LA PIGMENTACIÓN

A nivel mundial, el tratamiento de los trastornos de la pigmentación sigue siendo una necesidad clínica que aún no está del todo resuelta. La identificación de enzimas fundamentales, de mediadores y de las vías de señalización es esencial para el desarrollo de mejoras en los medicamentos y productos cosméticos utilizados para el tratamiento de los trastornos pigmentarios. La revisión se centra no solo en los inhibidores de la tirosinasa, sino en el reciente descubrimiento de inhibidores de otras etapas de la melanogénesis, bien sean por vía directa o indirecta.

De acuerdo con el conocimiento bioquímico detallado del proceso de melanogénesis, las sustancias con función despigmentante/blanqueante han sido diseñadas para inhibir la actividad enzimática de la tirosinasa. La evaluación de su actividad se ha basado, en gran medida, en los ensayos realizados con la tirosinasa derivada de hongos y, obviamente, no es idéntica a la humana, por lo que los resultados han sido solo parcialmente eficaces en el ser humano. Más recientemente, el uso de ensayos basados en lisados de melanocitos humanos ha proporcionado datos más relevantes sobre la inhibición de la tirosinasa de la piel humana. Por otra parte, se han desarrollado análisis de pigmentación basados en lisados celulares, pero resultan demasiado costosos y se usan, principalmente, en investigación básica. Los avances en biotecnología han permitido la clonación de la tirosinasa humana y su expresión en bacterias, pero están dirigidos, en particular, al área de investigación del melanoma y no hacia los productos cosméticos¹.

El principal objetivo de las sustancias despigmentantes se recoge en la tabla 1 y se basa en³:

- ▶ **Actuar sobre el melanocito**, inhibiendo la actividad de la tirosinasa. Se pueden establecer dos grupos:
 - Dirigidos hacia su actividad catalítica, bien sea evitando su oxidación, bien quelando átomos de cobre, bien realizando una inhibición competitiva.
 - Dirigidos a disminuir sus niveles, acelerando su degradación o inhibiendo su maduración.
- ▶ **Actuar sobre los queratinocitos** bloqueando o reduciendo las citocinas inflamatorias inducidas por UVB e inhibiendo la activación de los melanocitos. La inmovilización eventual de estas células conduce a una disminución de la actividad de la tirosinasa.
- ▶ **Actuar sobre la transferencia de melanosomas** desde los melanocitos a los queratinocitos.
- ▶ **Actuar sobre el desarrollo de la epidermis**, provocando la excreción de melanina a través de la descamación del estrato córneo. Se trata de una estrategia especial para aclarar la piel sustancialmente independiente de la función de los melanocitos.

Tabla 1. Clasificación de los mecanismos de las sustancias despigmentantes³

Objetivo	Mecanismo	Función
Melanocito	Inhibición de la tirosinasa	Antioxidante
		Quelante de cobre
		Inhibición competitiva
		Aceleración de la degradación de la tirosinasa
		Inhibición de la maduración de la tirosinasa
Queratinocito	Inhibición de la señal queratinocito-melanocito	Inhibición de la inflamación por radiación ultravioleta
Melanocito y queratinocito	Inhibición de la transferencia de melanosomas	Inhibición de la dispersión de melanina
Epidermis	Aceleración de la renovación epidérmica	Descamación del estrato córneo y, por lo tanto, pérdida de melanina

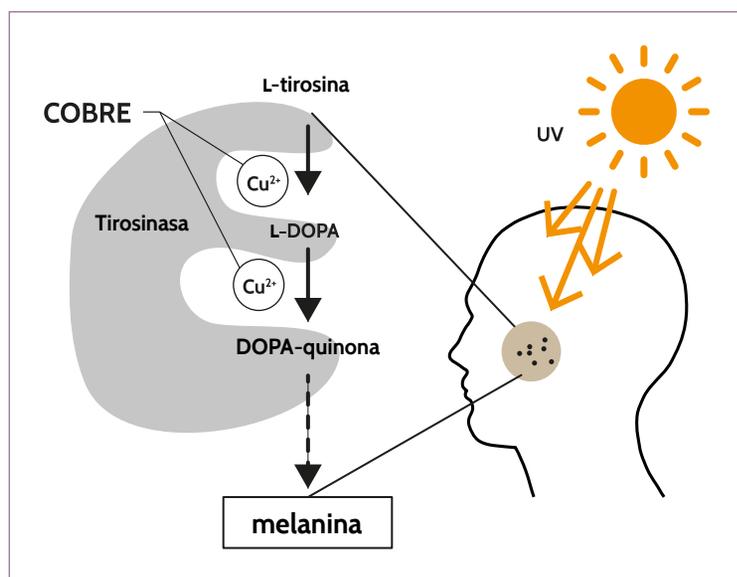
SUSTANCIAS CON FUNCIÓN DESPIGMENTANTE/ BLANQUEANTE

Se han propuesto muchos tratamientos para alterar el color de la piel, pero aquellos basados en productos cosméticos con ingredientes despigmentantes/blanqueantes son, a veces, ineficaces, y existe la necesidad de utilizar tecnologías de despigmentación más efectivas, seguras y menos

irritantes¹. En cualquier caso, estas sustancias solas o en combinación pueden ser muy eficaces en el tratamiento cosmético.

Hidroquinona

La hidroquinona (**HQ**) se considera el fármaco estándar para el tratamiento de los trastornos de la hiperpigmentación y se ha venido utilizando desde hace más de 50 años. Se trata de un inhibidor competitivo de los grupos sulfhidrilo que actúan como sustrato de la tirosinasa, por lo que se detiene la síntesis de la melanina. Los radicales libres de semiquinona se liberan para dañar los melanocitos y los melanosomas en la piel tratada⁷. Al mismo tiempo, aumenta la destrucción de estos orgánulos e, incluso, bloquea la síntesis de ADN y ARN dentro de los melanocitos, uniéndose a la enzima o interactuando con el cobre en su sitio activo (fig. 2).



◀ **Figura 2.** Papel del cobre en la melanogénesis⁸.

DOPA: dihidroxifenilalanina
(*dihydroxyphenylalanine*);
UV: ultravioleta.

Las concentraciones más utilizadas son al 2%, con buenos resultados e, incluso, excelentes, y al 4%, siendo más eficaz después de 8-12 semanas de tratamiento. Sus principales efectos adversos son la irritación y el eritema facial, aunque, en la mayoría de los casos, depende de la combinación que se haga con otros fármacos o ingredientes cosméticos⁹. También se han descrito dermatitis alérgica o irritante de contacto, hipopigmentación e HPI⁷. Debido a los efectos secundarios y al perfil de seguridad, no está permitido como ingrediente cosmético (Anexos II/1339 y III/14 de la base de datos de ingredientes cosméticos de la Unión Europea)¹⁰.

Arbutina

La arbutina (A) es un ingrediente cosmético natural procedente, entre otras plantas, de las hojas de arándano y de gayuba¹¹. En la base de datos CosIng (2020)¹⁰, viene recogido tanto *arbutin* como *Arctostaphylos uva-ursi leaf power extract* (extracto de hojas de gayuba). La A tiene una estructura

β -D-glucopiranosido, derivada de la HQ. Su mecanismo de acción es la inhibición competitiva de la actividad de la tirosinasa y de la DHICA-polimerasa, en concentraciones no citotóxicas para los melanocitos³ y sin alterar la expresión de ARN⁷. Además, inhibe la maduración de los melanosomas^{7,9,12}.

La actividad de la A depende de su concentración, oscilando entre el 3%⁷ e, incluso, el 7%⁹. Son más altas y más eficaces que las de HQ, pero pueden provocar como efecto secundario hiperpigmentación en la zona aplicada⁷.

En cuanto a los ensayos clínicos, por un lado, se ha demostrado que una formulación que contiene un 3% de A es eficaz en el tratamiento de la hiperpigmentación, incluido el melasma³, y por otro, se recoge que la A no es tan efectiva como el ácido kójico (AK)¹³.

La **deoxiarbutina (DA)**, o *Tetrahydropyranolxy phenol*¹⁰, es un ingrediente cosmético sintético que inhibe la tirosina de forma más potente que la A^{7,9}. Se ha demostrado que produce un aumento sostenido del aclarado de la piel, con un perfil de seguridad similar al de la HQ⁷.

Ácido azelaico

El ácido azelaico (**AZ**) es un ácido dicarboxílico de origen natural y procedente de cultivos del hongo *Pityrosporum ovale*. Se trata de un ingrediente cosmético que inhibe de forma reversible la actividad de la tirosinasa. También se ha constatado que inhibe la respiración mitocondrial y la síntesis de ADN de los melanocitos, demostrando una actividad citotóxica y antiproliferativa en melanocitos anormales, pero no afectando a los melanocitos normales. Además, disminuye la formación de radicales libres.

Su eficacia como despigmentante se basa en el uso de concentraciones entre el 15 y el 20%, siendo equivalente al 4% de HQ en el tratamiento del melasma y de la HPI. Se puede observar un cambio de pigmentación tras 3 meses de tratamiento. Los posibles efectos adversos incluyen: irritación, prurito, eritema transitorio y descamación.

Se puede combinar con ácido retinoico (AR) al 0,05% y ácido glicólico (AG) al 15-20% para conseguir una mayor eficacia^{7,9}.

Ácido kójico

El AK es un derivado fúngico de carácter hidrófilo procedente de hongos de los géneros *Acetobacter*, *Penicillium* y *Aspergillus*. Es un ingrediente cosmético cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la producción libre de la enzima tirosina-quinasa y de la absorción de oxígeno, cuando la DOPA es oxidada por la tirosinasa. Además, evita la conversión de las DOPA-quinonas a melanina. También se ha demostrado que inhibe la actividad de la tirosinasa, al quelar los átomos de cobre en su sitio activo^{3,9}. Por último, el AK es un potente antioxidante^{10,14} y también se ha descrito que posee actividad antibacteriana^{3,9}.

En cuanto a los ensayos clínicos, se ha demostrado que una formulación que contiene AK al 1% es eficaz para el tratamiento de melasma, HPI, manchas de la edad y pecas³. La concentración utilizada es al 2% y los efectos adversos incluyen sensibilización e irritación⁹. Dado que el AK y la HQ actúan a través de la inhibición de la tirosinasa, pero en diferentes etapas, la combinación de ambos puede dar lugar a un aumento de la eficacia¹⁴.

El Comité Científico de Seguridad del Consumidor (CCSC/SCCS), en 2012 (SCCS/1481/12)¹⁵, ha realizado un examen de los datos disponibles del AK como agente para blanquear la piel en una concentración del 1% en cremas sin enjuague, que, generalmente, se aplican en la cara y/o las manos. La conclusión a la que ha llegado es que es seguro para los consumidores. Además, indica en este documento que, en lo que respecta a sus derivados (por ejemplo, ésteres dipalmitato, isopalmitato y ácido clorokójico), el SCCS no ha recibido ningún dato, lo que significa que no se puede sacar ninguna conclusión sobre la seguridad de los derivados. Sin embargo, cuando la barrera de la piel humana está debilitada o se aplica AK en una mayor superficie cutánea, el uso de este ingrediente sí será motivo de preocupación. En la actualidad, la función recogida en la base de datos de ingredientes cosméticos de la Unión Europea es como antioxidante¹⁰.

Los pacientes que no responden a la HQ pueden beneficiarse del AK para su tratamiento, lo que puede deberse a su perfil de efectos secundarios.

Ácido elágico

El ácido elágico (**AE**) es un polifenol natural que se encuentra en una gran variedad de plantas como la fresa, el granado y el té verde³. Su mecanismo de acción es la inhibición de la tirosinasa a través de la quelación de cobre en el sitio activo, disminuyendo la melanogénesis^{8,16}. Su acción es similar a la del AK³.

En cuanto a los ensayos clínicos, se ha demostrado que una crema que contiene AE al 0,5% es eficaz para el tratamiento de la hiperpigmentación de la piel inducida por radiaciones UVB³. Por otra parte, Dahl *et al.* (2013)¹⁷ han realizado estudios *in vitro* e *in vivo* sobre el tratamiento combinado de AE al 0,5% y ácido salicílico (AS) al 0,1%, con el fin de mejorar varias determinaciones clínicas e instrumentales de la pigmentación. Sus resultados han demostrado que la eficacia es como con la HQ al 4%.

Hexilresorcinol

El hexilresorcinol (**HR**) es un lípido fenólico. Se sabe que tiene un importante efecto aclarador de la piel debido a una fuerte inhibición de las enzimas tirosinasa y peroxidasa, y un efecto estimulante sobre las síntesis de glutatión y E-cadherina (proteína de adhesión que interviene en el proceso de transferencia de los melanosomas a los queratinocitos adyacentes). Se cree que el HR se une a la tirosinasa directamente e inhibe su actividad enzimática. Además, parece que la reducción del daño en el ADN puede ser responsable también de la inhibición de la síntesis de melanina, según un trabajo publicado por Chaudhuri en 2016¹⁸. Este mismo investigador¹⁹ ha demostrado que el HR es un inhibidor de la tirosinasa muy superior a tres sustancias despigmentantes/blanqueantes utilizadas frecuentemente: la HQ, el AK y el extracto de regaliz (*Glycyrrhiza glabra root extract*). En este estudio, también se recoge que una concentración de HR de 10 µg/mL tiene efectos inhibitorios sobre la producción intracelular y extracelular de melanina en un 75 y 36%, respectivamente, en comparación con el placebo.

Ácido ascórbico

El ácido ascórbico (**AA**), también llamado vitamina C, es un antioxidante que interviene en la melanogénesis, actuando como un agente reductor en las etapas oxidativas de la síntesis de

melanina e interactuando con el cobre en el sitio activo de la tirosinasa^{7,9}. Por lo tanto, el AA actúa como un agente reductor durante la formación de melanina y no inhibiendo la melanogénesis¹².

El transporte del AA a través de las capas de la piel está mediado por transportadores específicos dependientes del sodio o SVCT (*sodium-dependent vitamin C transporters*), que son proteínas de membrana hidrofóbicas que cotransportan sodio, impulsando la absorción de AA en las células epidérmicas. Se sabe que se expresan dos tipos de transportadores: SVCT1 y SVCT2. La combinación de ambos asegura la absorción efectiva y la acumulación intracelular, que, junto con los niveles elevados medidos en la epidermis, sugiere una alta dependencia del AA en este tejido. Además, su transporte está regulado por la disponibilidad de los SVCT en la membrana plasmática²⁰.

La eficacia del AA cuando se aplica sobre la piel depende de la formulación y de la forma cosmética. Este ingrediente es una molécula cargada y soluble en agua, por lo que puede ser repelida por la barrera de las células epidérmicas del estrato córneo. Sin embargo, se puede producir cierta penetración cuando el pH está por debajo de 4 y, por lo tanto, el AA está presente como ácido. Por la cesión gradual de un electrón, el radical libre resultante es el ascorbato (A^-), más estable que otros radicales libres, y puede actuar como antioxidante. Después de la pérdida de un segundo electrón y mediante la deshidroascórbico-reductasa ácida, se obtiene el ácido deshidroascórbico (ADHA)²¹.

Por todo ello, el AA es un antioxidante, pero, además, tiene otras funciones:

- ▶ Mejora la función de barrera epidérmica estimulando la producción de esfingolípidos.
- ▶ Es esencial para la biosíntesis de colágeno, ya que es cofactor para las enzimas prolil-hidroxilasa y lisil-hidroxilasa, necesarias para su estabilidad molecular e intermolecular, respectivamente.
- ▶ Puede inhibir la biosíntesis de elastina y reducir su acumulación en la piel fotoenvejecida.

Se han invertido muchos esfuerzos en el desarrollo de derivados del AA para su aplicación en la piel. El objetivo es asegurar su estabilidad química frente a la oxidación en las soluciones acuosas⁹, aunque se puede estabilizar en un medio acuoso a pH bajo y en ausencia de oxígeno, o en un vehículo apropiado a base de siliconas, libre de agua. El otro gran reto es superar el desafío de la penetración en la piel, ya que, para ser eficaz, se tiene que convertir *in vivo* en AA²².

La adición de un grupo fosfato a la molécula de AA (*Magnesium ascorbyl phosphate [MAP]*, *Sodium ascorbyl phosphate* y *Aminopropyl ascorbyl phosphate*) confiere una mayor estabilidad y se puede convertir en AA lentamente, pero su absorción es menor a través de la piel. El derivado *Ascorbyl glucoside* también exhibe una estabilidad superior y puede penetrar, pero la tasa de conversión a AA no se conoce bien. Los derivados que contienen restos lipídicos (*Ascorbyl palmitate* y *Ascorbyl tetraisoalmitate*) han mostrado una mayor absorción en animales, ya que se absorben a través del estrato córneo, debido a su carácter lipófilo, aunque no necesariamente muestran una mayor estabilidad y también se alberga algunas dudas sobre si se convierten eficazmente en AA¹². El *Tetrahexyldecyl ascorbate* tiene un peso molecular significativamente mayor que el AA, afectando directamente a su permeabilidad en la piel²². Otros estudios sugieren que la encapsulación en una forma liposférica puede ayudar en el transporte a los estratos inferiores de la epidermis y a una mayor cesión. Sin embargo, el problema más importante para la eficacia de la aplicación tópica de AA son, probablemente, sus niveles plasmáticos en el individuo, ya que, si están saturados, parece que la aplicación tópica no aumenta el contenido de AA en la piel.

Por todo ello, se ha demostrado que los derivados de AA disminuyen la síntesis de melanina por su capacidad de interferir en la acción de la tirosinasa, reduciendo las ortoquinonas generadas por esta enzima^{7,23}.

En el caso del *Ascorbic acid ethyl ester*, su mecanismo de acción se basa en la prevención del oscurecimiento inmediato ocasionado por la radiación UVA (320-400 nm), aunque el AA y sus otros derivados son principalmente antioxidantes³.

En cuanto a los ensayos clínicos, se ha demostrado que una formulación con MAP al 10 % es eficaz en el tratamiento del melasma y las manchas de la edad, mientras que una crema con un 2 % de *Ascorbyl glucoside* disminuye la hiperpigmentación inducida por la radiación UVB (280-320 nm) en la piel³.

El AA se combina con frecuencia con HQ en formulaciones dermatológicas y, generalmente, se toleran bien en todos los tipos de pieles. Espinal-Pérez *et al.* (2004)²⁴ han comparado el uso de la concentración al 5 % de AA frente a la del 4 % de HQ en 16 pacientes con melasma y los resultados indican una mejora del 62,5 y del 93 %, respectivamente. Se han observado reacciones adversas en el 68,7 % del grupo de la HQ en comparación con el 6,2 % del grupo del AA. Si bien se ha demostrado que la HQ posee mayor eficacia en estos tratamientos, el AA es una buena alternativa, dada la ausencia de efectos adversos significativos y la posibilidad de usarse solo o en terapia combinada²².

Otros estudios realizados en piel de cerdo en los que se utiliza una solución acuosa de AA al 15 %, ajustada a un pH de 3,2, protege significativamente del eritema inducido por radiaciones UVB y de la formación de células dañadas por el sol. Por otra parte, se han realizado ensayos en humanos con una solución hidroalcohólica al 5 % de AA y no indujo ningún efecto fotoprotector significativo, cuando se aplica en una concentración de 2 mg/cm² y 30 minutos antes de la irradiación. Las discrepancias entre las respuestas de la piel de cerdo y la humana frente a la eficacia protectora solar se pueden justificar por las diferencias en las concentraciones de AA, cantidad de formulación aplicada, composición del vehículo, etc.²².

Ácido tranexámico

El ácido tranexámico (AT) es un análogo sintético de la lisina que inhibe la síntesis de melanina al disminuir la α -MSH e interferir en la reacción catalítica de la tirosinasa, además de tener actividad antiplasmina⁹. La plasmina es un tipo de proteasa presente en el plasma sanguíneo, que actúa mejorando la liberación intracelular de ácido araquidónico, un precursor prostanoide, que puede activar la síntesis de melanina en los melanocitos. Por lo tanto, se cree que la actividad antiplasmina del AT desempeña un papel eficaz para tratar el melasma³.

El AT se puede combinar con la HQ o en combinación triple junto a corticoides o indometacina (5%)⁹.

Niacinamida

La niacinamida (N), conocida igualmente como nicotinamida, y el ácido nicotínico son las dos formas principales de la vitamina B₃, también denominada niacina. La N es precursora de dos coenzimas muy importantes, dinucleótido de adenina y nicotinamida (NAD) y fosfato de dinucleótido de adenina y nicotinamida (NADP), que están involucradas en procesos catabólicos y anabólicos, respectivamente, a través de reacciones de transferencia de hidrógeno²⁵. Su mecanismo de acción es inhibiendo la

transferencia de los melanosomas a los queratinocitos circundantes, además de modular el PAR-2, que participa igualmente en esta transferencia^{3,7,12}.

Los ensayos realizados con N al 2 % han demostrado una reducción significativa en el área de hiperpigmentación después de 4 semanas de tratamiento. Se ha observado una meseta en la eficacia del tratamiento, atribuible al equilibrio entre la promoción de la melanogénesis en la piel hiperpigmentada y la inhibición de esta debida a la N²⁶.

Greatens *et al.* (2005)²⁷ han realizado un estudio clínico con N al 2 o al 5 % en una base hidratante y los resultados indican que su efecto despigmentante es dependiente de la dosis y reversible, reduciendo significativamente la hiperpigmentación al cabo de 8 semanas. Por el contrario, cuando cesa el tratamiento, la hiperpigmentación vuelve al estado inicial.

La N es un ingrediente frecuente en las formulaciones cosméticas por sus muchas funciones en la piel. Así, es capaz de reparar la estructura epidérmica aumentando las síntesis de ceramidas y queratina, aumentando la renovación celular y, por lo tanto, mejorando la función de barrera de la piel. También ha mostrado su eficacia en el tratamiento del acné y las dermatosis inflamatorias e, incluso, puede mejorar la cicatrización de heridas²⁵.

Por otra parte, la N combinada con el uso diario de protección solar ha demostrado que reduce la hiperpigmentación y promueve la claridad del color basal de la piel. Se ha estudiado un producto cosmético que contiene una concentración del 5 % de N en pacientes asiáticos y se ha obtenido una reducción del daño provocado por la radiación solar⁷.

Tocoferol

La vitamina E engloba ocho moléculas naturales activas (cuatro tocoferoles y cuatro tocotrienoles) y se considera el principal antioxidante lipófilo en plasma, membranas y tejidos humanos. El α -tocoferol (T) es el derivado más abundante.

Se ha demostrado que la vitamina E interfiere en la peroxidación lipídica de las membranas de los melanocitos, aumentando el contenido de glutatión intracelular e inhibiendo la tirosinasa²⁸. Se ha justificado una marcada mejoría del melasma y de lesiones de dermatitis de contacto pigmentadas, gracias al empleo combinado de las vitaminas E y C tópicas en comparación con los grupos de tratamiento con una sola vitamina. El T se usa normalmente en concentraciones inferiores al 5 % y sus efectos adversos, aunque raros, pueden ser reacciones irritantes o alérgicas^{7,12}.

Todo ello hace que sea una opción muy frecuente para las formulaciones cosméticas.

Acetilglucosamina

La N-acetilglucosamina (**NAG**) es un ingrediente cosmético que tiene muchas funciones. Entre ellas, su actividad despigmentante se basa en la reducción de la cantidad de melanina en los melanocitos, mejorando, así, la hiperpigmentación y el tono de la piel. Su mecanismo de acción es inhibiendo la conversión de protirosinasa a tirosinasa. Su combinación con la N tiene mejores resultados en el tratamiento de la hiperpigmentación^{7,12}.

Retinoides

Los retinoides son compuestos de origen natural o derivados sintéticos de la vitamina A. Se pueden establecer dos grupos⁷:

- ▶ **Fármacos.** El ácido todo-*trans*-retinoico (**AR**) o tretinoína sería considerado natural, mientras que los derivados sintéticos más utilizados son: tazaroteno, bexaroteno y adapaleno. Todos ellos se han estudiado ampliamente y están indicados para el tratamiento del fotoenvejecimiento, el acné y los trastornos pigmentarios. Sin embargo, estas formulaciones pueden ser irritantes y producir dermatitis retinoide, que limita su uso en algunos pacientes.
- ▶ **Ingredientes cosméticos.** El retinaldehído o retinal (**RAL**) y el retinol (**ROL**) son de origen natural y de gran interés como alternativa eficaz a los fármacos antes indicados.

Los retinoides tópicos disminuyen la hiperpigmentación a través de múltiples mecanismos^{7,9}:

- ▶ **Inhibición de la transcripción de tirosinasa**, que suprime la melanogénesis. Además, evitan la dispersión de los gránulos de pigmento de los melanocitos a los queratinocitos y reducen la duración del contacto entre estas células. En definitiva, bloquean la transferencia de la melanina a los queratinocitos.
- ▶ **Mejora del recambio de células epidérmicas**, que, a su vez, promueve la pérdida de pigmento a través de la epidermopoyesis.

Entre algunos de los estudios realizados, se encuentran^{9,29}:

- ▶ AR al 0,1% en crema. Muestra una mejora significativa cuando se aplica una vez por la noche durante 40 semanas, observándose la eficacia después de 24 semanas. En el examen histopatológico, se ha visto que la melanina epidérmica disminuye el 50% en el área tratada.
- ▶ ROL al 10% y ácido láctico al 7% comparado con AR y dexametasona, ambas al 0,1% (formulación de Kligman y Willis). Se han obtenido resultados comparables, con la diferencia de prevenir la atrofia cutánea inducida por corticoides. Sin embargo, el ROL también indujo dermatitis irritante.

Debido a que son tratamientos lentos, generalmente, se usan en combinación con HQ y corticosteroides para intensificar la penetración de la HQ en la epidermis.

Exfoliantes químicos

Los exfoliantes químicos se han utilizado durante muchos años en combinación con otras sustancias en pacientes con melasma. Sus efectos varían en función del tipo de ingrediente, de la concentración, de la duración y de las características físicas de los pacientes. Los alfa-hidroxiácidos (AHA) (*Glycolic acid* y *Lactic acid*), beta-hidroxiácidos (BHA) (*Salicylic acid*) y el *Trichloroacetic acid* son más utilizados en el tratamiento del melasma⁹.

Estos ingredientes intervienen eliminando la melanina superficial no deseada, pero también pueden causar irritación con posterior HPI. Este efecto secundario es especialmente común en pacientes con

piel oscura. Por lo tanto, cualquier tratamiento con estas sustancias se debe realizar con extrema precaución en pacientes con melasma²⁹.

Alfa-hidroxiácidos

El ácido glicólico (**AG**) es el exfoliante químico más frecuentemente utilizado en concentraciones que oscilan del 20 al 70 %. Es un ingrediente muy eficaz debido a su bajo peso molecular y a su fácil penetración en la epidermis sin llegar a la dermis. Su acción depende de la duración del tratamiento y se puede neutralizar para reducir los efectos secundarios más comunes, como eritema leve, ardor y descamación superficial. Cuando la concentración es alta, se puede observar HPI en pacientes con piel más oscura⁹.

El AG produce la exfoliación del estrato córneo en concentraciones crecientes y este proceso puede ser un complemento útil para el tratamiento despigmentante, especialmente, si los pacientes están tratados previamente con HQ. Sin embargo y dado el riesgo de hiperpigmentación secundaria al tratamiento, se establece realizar un análisis previo de la relación potencial de riesgos/beneficios²⁹.

Beta-hidroxiácidos

El ácido salicílico (**AS**) es un beta-hidroxiácido con efectos blanqueante y antiinflamatorio difuso. El riesgo de HPI es bajo, debido a que su penetración en la epidermis es rápida. Las exfoliaciones con AS se pueden usar en todos los tipos de piel en concentraciones que oscilan entre el 20 y el 30 %. El efecto secundario más común es una ligera quemazón, que debe desaparecer después de 1 o 2 días. La combinación con el ácido mandélico (AHA) tiene mayor eficacia y menos efectos secundarios que cuando se utiliza el AG⁹.

Este ingrediente se ha estudiado en el tratamiento del melasma y de la HPI resultante del acné, y parece ser poco eficaz cuando se usa solo²⁹.

Ácido tricloroacético

El ácido tricloroacético (**TCA**) es un exfoliante químico eficaz en el melasma, pero debe usarse cuidadosamente en pacientes con la piel más oscura. Sus concentraciones oscilan del 10 al 50 %, pero con las más altas tienen el riesgo de incrementar la HPI. El resultado exfoliante depende del número de capas que se aplican sobre la piel y se puede controlar la cantidad de producto, por lo que no es necesario neutralizar para evitar efectos secundarios. Es una sustancia que se puede combinar con la solución Jessner, AA y otras técnicas de aparatología. Se ha realizado un estudio con 100 pacientes con melasma recalcitrante, a los que se les aplica TCA al 10-15 % en comparación con 55 que reciben AG al 75 %. Los resultados indican que la respuesta al TCA es mejor y más rápida, pero las recaídas de los pacientes son más frecuentes⁹.

Mezclas de sustancias despigmentantes

Los estudios realizados con las combinaciones triples de corticosteroides, HQ y AR han demostrado una reducción del melasma, ya que los retinoides reducen la atrofia del corticosteroide y facilitan la penetración en la epidermis de la HQ. Sin embargo, se produce una reacción irritante, que provoca una nueva hiperpigmentación¹².

- ▶ **Fórmula de Kligman.** Se trata de la formulación mejor conocida y se compone de HQ, AR y corticosteroides tópicos. En ensayos comparativos, se ha encontrado que los resultados con HQ al 4 % son superiores a: AA al 5 %, AK al 0,75 % y N al 4 %.
- ▶ **Fórmula de Kligman modificada.** La combinación de triple terapia con HQ (4 %), AR (0,05 %) y acetónido de fluocinolona (0,01%) ha resultado ser eficaz en varios estudios. Así, se observa un 77 % de aclaramiento con respecto al 47 % si se compara con la terapia dual. Estos resultados van acompañados de la recomendación de no hacer un uso prolongado de este corticoide en el tratamiento del área facial por los posibles efectos adversos⁹.
- ▶ **Fórmula de Kligman-Willis modificada.** Está compuesta por HQ (5 %), AR (0,05 %) y acetato de hidrocortisona (1 %). En este caso, los resultados indican una disminución del área del melasma en un 63,1 %. En cuanto a los efectos secundarios, se incluyen: eritema, descamación y, en algunos pacientes, HPI²⁹.
- ▶ **Solución de Jessner.** Esta solución está compuesta por AS, ácido láctico, resorcinol y etanol. Se ha hecho un estudio junto con HQ (1 %) y TCA (10-50 %). También se ha probado respecto al ácido láctico en la zona facial. En cualquier caso, se ha obtenido una reducción del melasma sin diferencias estadísticamente significativas²⁹.
- ▶ **Solución de Jessner modificada.** En esta solución, se ha sustituido el resorcinol para prevenir las reacciones alérgicas y su composición es: ácido láctico (17 %), AS (17 %), ácido cítrico (8 %) y etanol al 95 %. En un estudio para el tratamiento del melasma, se ha comparado esta solución con TCA (15 %) y se ha obtenido que la combinación es mucho más eficaz y segura⁹. Por otra parte, el TCA provoca una mayor mejoría (50 %) en función de las concentraciones variables. Un factor de confusión común es la variación entre de estudios con tratamientos preexfoliación y posexfoliación, terapias tópicas concomitantes y protección solar. Hasta que se presenten más pruebas, la adición de exfoliantes químicos para despigmentar no añade grandes beneficios a largo plazo²⁹.
- ▶ **AA y adapaleno.** Se ha evaluado la epidermis de pacientes con melasma tratados con AA y adapaleno, siendo la mitad del grupo tratados adicionalmente con AG en concentraciones crecientes cada 2 semanas. Los investigadores han encontrado que el grupo tratado con el exfoliante químico presenta una disminución del 83 % del área de melasma en comparación con el 69 % del grupo que no los utilizó²⁹.
- ▶ **Mequinol y AR.** Los estudios han demostrado la eficacia del mequinol al 2 % y el AR al 0,01%. Se han observado efectos adversos que incluyen ardor, eritema, prurito, irritación de la piel, descamación y halo de hipopigmentación. Si junto a esta formulación se utiliza un protector solar, se reduce la incidencia y la gravedad de las posibles reacciones adversas⁹.
- ▶ **AK.** El AK se combina con HQ y AG para el melasma⁹. Esto se ha demostrado en un estudio con 40 mujeres chinas que padecían melasma epidérmico y que fueron tratadas en el lado activo de la cara con gel compuesto de AK (2 %), AG (10 %) e HQ (2 %), mientras que, en el otro lado de la cara, de control, se aplicó la misma combinación sin AK. Si bien se observó una mejora visible en ambos lados de la cara, las lesiones tratadas con AK fueron el 60 % con respecto al 47,5 % de las del grupo de control. Dados estos resultados, la adición de AK puede ser beneficiosa en pacientes que no responden al tratamiento con HQ sola. Los efectos adversos comunicados en este estudio son independientemente del AK: picor, ardor, eritema y exfoliación leve⁷.
- ▶ **AE.** Ertam *et al.* (2008)³⁰ realizaron un estudio en el que compararon la eficacia en el tratamiento del melasma de: AE sintético (1 %), AE derivado natural (1 %) y A (1 %). Los resultados indican que ambas formulaciones de AE fueron tan efectivas como la de A.

Extractos de plantas

Debido a los posibles efectos secundarios de los ingredientes cosméticos despigmentantes, existe una tendencia creciente hacia el desarrollo y conocimiento de derivados vegetales para el tratamiento de la hiperpigmentación.

Hwang *et al.* (2007)³¹ realizaron un estudio con 101 extractos de plantas y evaluaron su efecto sobre la síntesis melanina (tabla 2).

Tabla 2. Extractos de plantas y algas con función despigmentante

Plantas	Sustancia activa	Mecanismo de acción	Función (CosIng, 2020) ¹⁰
<i>Broussonetia kazinoki</i>		Inhiben la tirosinasa y la oxidación de la DOPA. Dosis dependiente.	Acondicionador de la piel
<i>Broussonetia papyrifera</i>			
<i>Cornus officinalis</i>			
<i>Rhus verniciflua</i> bark extract			Blanqueante Antioxidante Acondicionador de la piel
<i>Pinus densiflora</i>			Acondicionador de la piel
Grape seed extract	Proantocianinas	Antioxidante.	No recogido
Orchid extract		Similar al AA.	Acondicionador de la piel
<i>Aloe barbadensis</i> leaf extract	Aloína	Agregación de la melanina que conduce al aclarado de la piel a través de la estimulación de un receptor adrenérgico. Dosis dependiente.	Acondicionador de la piel
	Aloesina	Inhibición competitiva de la oxidación de la DOPA e inhibición no competitiva de la actividad tirosina-hidroxilasa.	
<i>Pinus pinaster</i> bark/bud extract	Procianidinas, monómeros polifenólicos, fenólicos o ácidos cinámicos	Antioxidantes y antiinflamatorias, regulando la melanogénesis.	Antioxidante Acondicionador de la piel
<i>Camellia sinensis</i> extract	Flavonoides, ácido elágico, galato de epigallocatequina-3	Inhibición de la tirosinasa.	Blanqueante Antioxidante Acondicionador de la piel

Continúa

Tabla 2. Extractos de plantas y algas con función despigmentante (continuación)

Plantas	Sustancia activa	Mecanismo de acción	Función (CosIng, 2020) ¹⁰
<i>Morus alba</i> root extract		Inhibe la DOPA-oxidasa y detiene el radical libre superóxido.	Blanqueante Acondicionador de la piel
<i>Soybean</i>	Inhibidores de proteasas	Inhibición de la activación de PAR-2 y de la transferencia de los melanosomas a los queratinocitos circundantes.	No recogido
	Ácidos grasos	Inhibición de la tripsina, que es activador de PAR-2.	
	Isoflavonas	Inhibición de la DOPA-oxidasa, inhibiendo, así, la melanogénesis.	
	<i>Soybean trypsin inhibitor</i> (genisteína y daidzeína son los metabolitos activos)	Inhibe la transferencia de los melanosomas a los queratinocitos.	Antioxidante
<i>Glycyrrhiza glabra</i> root extract	Glabridina	Inhibición de la síntesis de melanina e inhibición de la actividad ciclooxygenasa, disminuyendo, así, la producción de radicales libres.	Blanqueante
<i>Chamomilla recutita</i> extract		Inhibición de la síntesis de melanina en los melanocitos, al ser antagonista del receptor de endotelina, mediador de la señalización entre queratinocitos y melanocitos.	Acondicionador de la piel
Extracto de algas	Sustancia activa	Mecanismo de acción	
<i>Endarachne binghamiae</i>		Reducen la síntesis de melanina. Reducen la actividad tirosinasa.	No recogido
<i>Schizymenia dubyi</i>			
<i>Ecklonia cava</i>			
<i>Sargassum siliquastrum</i>			

AA: ácido ascórbico; DOPA: dihidroxifenilalanina; PAR-2: receptor de la proteasa activada 2.

PRODUCTOS COSMÉTICOS CON FUNCIÓN DESPIGMENTANTE

En este apartado, se van a comparar los siguientes productos cosméticos de la marca NEORETIN® (Cantabria Labs, 2020)³²:

- ▶ NEORETIN® DISCROM CONTROL Serum Booster Fluid (fig. 3).
- ▶ NEORETIN® DISCROM CONTROL GelCream SPF 50 (fig. 4).
- ▶ NEORETIN® DISCROM CONTROL Ultra Emulsión Despigmentante (fig. 5).



A través del análisis de los ingredientes y teniendo en cuenta la revisión bibliográfica realizada y expuesta anteriormente, se va a poner en evidencia la eficacia de cada uno de estos productos cosméticos. En la tabla 3, se muestran todos los ingredientes activos recogidos en las listas de ingredientes de los productos mencionados.

Tabla 3. Ingredientes activos y funciones cosméticas de los productos de la marca NEORETIN®

Función/ingrediente	Serum	GelCream	Emulsion
Despigmentante/blanqueante			
Niacinamide (N)	X		X
Acetyl glucosamine (NAG)	X		X
Kojic acid (AK)	X	X	
Aminoethylphosphinic acid	X		
Dimethylmethoxy chromanyl palmitate		X	
Tranexamic acid (AT)			X
Dipotassium glycyrrhizate			X
Hexylresorcinol (HR)			X
Diglycosyl gallic acid			
<i>Punica granatum</i> extract			
Retinoide			
Hydroxypinacolone retinoate	X	X	X
Retinol (ROL)	X	X	X
Bakuchiol			
Antioxidante			
Ascorbic acid (AA)			X
Tocopherol (T)			X
3-O-ethyl ascorbic acid			
Tocopheryl acetate	X	X	X
Tetrahexyldecyl ascorbate	X	X	
Calmante/antiirritante/antialérgica			
<i>Portulaca oleracea</i> extract	X		
<i>Physalis angulata</i> extract		X	
Bisabolol			
Mejora el flujo de agua desde el estrato basal al estrato córneo			
Acetyl hexapeptide-37	X	X	
Antipolución			
<i>Deschampsia antarctica</i> leaf extract			X

Continúa

Tabla 3. Ingredientes activos y funciones cosméticas de los productos de la marca NEORETIN® (continuación)

Función/ingrediente	Serum	GelCream	Emulsion
Reafirmante/antiarrugas			
Methylsilanol hydroxyproline aspartate	X	X	
Filtro UV/absorbente UV			
Titanium dioxide (nano) [UVB + UVA]		X	
Titanium dioxide [UVB + UVA]			
Polysilicone-15 [UVB]		X	
Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine [UVB + UVA]		X	
Butyl methoxydibenzoylmethane [UVA]		X	
Diethylhexyl butamido triazone [UVB + UVA]		X	
Ethylhexyl triazone [UVB]		X	
Exfoliante químico/queratolítico			
Salicylic acid (AS)	X		
Glycolic acid (AG)			
Shikimic acid			
Citric acid			
Exfoliante enzimático/regenerador			
Protease			
Lysozyme			

UV: ultravioleta.

NEORETIN® DISCROM CONTROL Serum Booster Fluid

Se trata de un producto cosmético con cuatro ingredientes despigmentantes (*Niacinamide*, *Acetyl glucosamine*, *Kojic acid*, *Aminoethylphosphinic acid*), que, por distintos mecanismos, van a actuar directamente sobre la melanogénesis. Además, posee dos retinoides (*Hydroxypinacolone retinoate*, *Retinol*) –el primero de ellos con una elevada biodisponibilidad–, que actúan eliminando las capas del estrato córneo y regenerando la epidermis, con lo que colaboran en la disminución de la coloración. A este efecto, se le une la acción de un queratolítico (*Salicylic acid*). Incluye una sustancia con función reafirmante/antiarrugas (*Methylsilanol hydroxyproline aspartate*) y otra (*Acetyl hexapeptide-37*) que mejora el flujo de agua desde el estrato basal al córneo, favoreciendo la hidratación y contrarrestando el efecto descamativo de los retinoides y del queratolítico. Con el fin de evitar la aparición de las nuevas manchas, contiene dos antioxidantes (*Tocopheryl acetate*, *Tetrahexyldecyl ascorbate*), que, además, contrarrestan aquellos procesos oxidativos que se producen en la melanogénesis. Por último

y para evitar los efectos secundarios que se han descrito para algunos de los ingredientes, este producto cosmético contiene una sustancia calmante, antiirritante y antiinflamatoria (*Portulaca oleracea extract*).

Su textura *serum* no solo permite una cosmética agradable, sino también crea una fina película transpirable, a partir de la cual se van liberando lentamente los ingredientes activos y las glicosferas que incluyen los retinoides. De esta manera, se puede hablar de un producto cosmético que amplifica el tratamiento de las hiperpigmentaciones, ya que abarca casi todas las etapas de la formación de las manchas.

NEORETIN® DISCROM CONTROL GelCream SPF 50

Se trata de un producto cosmético para el día, ya que tiene dos objetivos: por un lado, la protección solar y, por otro, mantener el tratamiento despigmentante, que se haría fundamentalmente por la noche. La protección solar se lleva a cabo por la presencia de un filtro mineral UV (*Titanium dioxide* [UVB + UVA]) en tamaño de partícula menor de 100 nm, con el fin de que la textura sea lo más fluida posible, y cinco filtros UV/absorbentes UV (*Polysilicone-15* [UVB], *Bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine* [UVB+UVA], *Butyl methoxydibenzoylmethane* [UVA], *Diethylhexyl butamido triazone* [UVB+UVA] y *Ethylhexyl triazone* [UVB]), que cubren tanto el espectro UVB como el UVA. De esta manera, se consigue tener un factor de protección solar (SPF) de 50 (alta protección solar). Además, incluye dos sustancias despigmentantes (*Kojic acid* y *Dimethylmethoxy chromanyl palmitate*) con diferente mecanismo de acción, dos retinoides (*Hydroxypinacolone retinoate*, *Retinol*), dos antioxidantes (*Tocopheryl acetate*, *Tetrahexyldecyl ascorbate*), un reafirmante/antiarrugas (*Methylsilanol hydroxyproline aspartate*) y un péptido (*Acetyl hexapeptide-37*), que mejora el flujo de agua en la epidermis, y un calmante y antiirritante.

Su textura de gel-crema permite una aplicación cómoda y agradable, al mismo tiempo que no blanquea la piel, al llevar el filtro mineral en un tamaño de partícula que no refleja la luz blanca. Es un producto cosmético indicado para el día, con alta protección solar y que permite, asimismo, un mantenimiento despigmentante y antioxidante.

NEORETIN® DISCROM CONTROL Ultra Emulsión Despigmentante

Se trata de un producto cosmético que tiene dos particularidades. Por un lado, destaca la función despigmentante, ya que contiene cinco sustancias (*Niacinamide*, *Acetyl glucosamine*, *Tranexamic acid*, *Dipotassium glycyrrhizate* y *Hexylresorcinol*) con diferentes mecanismos de inhibición de la melanogénesis, siendo, además, el *Dipotassium glycyrrhizate* una sustancia antiinflamatoria. Incluye dos retinoides (*Retinol* y *Hydroxypinacolone retinoate*), estando el retinol en mayor concentración que en los productos cosméticos anteriores, y tres antioxidantes (*Ascorbic acid*, *Tocopherol* y *Tocopheryl acetate*), entre ellos, la vitamina C. Se destaca la presencia de una sustancia antipolución (*Deschampsia antarctica leaf extract*), que tiene funciones de antioxidante y absorbente UV.

Por otro lado, la textura emulsión anhidra se debe a la presencia de diferentes siliconas, algunas volátiles, otras solubles en agua y otras que van a proporcionarle una cosmetividad aterciopelada, evanescente y sin aportar ninguna sensación grasa. Esto permite que sea indicado para todo tipo de pieles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Seiberg M. Biotechnology in skin care (IV): Skin pigmentation, lightening, and darkening. En: Lab R. Biotechnology in personal care. Cosmetic science and technology, vol. 29. Londres: Taylor and Francis; 2006. p. 201-26.
2. Baumann L, Saghari S. Skin pigmentation and pigmentation disorders. En: Baumann L, Saghari S, Weisberg E (eds.). *Cosmetic dermatology. Principles and practice*. 2.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2009. p. 98-118.
3. Ando H. Melanogenesis. En: Sakamoto K, Lochhead R, Maibach H, Yamashita Y (eds.). *Cosmetic science and technology: Theoretical principles and applications*. Ámsterdam: Elsevier; 2017. p. 729-36.
4. Ando H, Kondoh H, Ichihashi M, Hering VJ. Approaches to identify inhibitors of melanin biosynthesis via the quality control of tyrosinase. *J Invest Dermatol*. 2007;127(4):751-61.
5. Seiberg M, Paine C, Sharlow E, Andrade-Gordon P, Costanzo M, Eisinger M, et al. The protease-activated receptor-2 regulates pigmentation via keratinocyte-melanocyte interactions. *Exp Cell Res*. 2000;254(1):25-32.
6. Pillaiyar T, Manickam M, Jung SH. Recent development of signaling pathways inhibitors of melanogenesis. *Cell Signal*. 2017;40:99-115.
7. Agbai ON, Taylor SC. Melasma and despigmentation agents. En: Sivamani RK, Jagdeo J, Elsner P, Maibach HI (eds.). *Cosmeceuticals and active cosmetics*. 3.ª ed. Londres: CRC Press; 2016. p. 343-55.
8. Okajima S, Hamamoto A, Asano M, Isogawa K, Ito H, Kato S, et al. Azepine derivative T4FAT, a new copper chelator, inhibits tyrosinase. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;509(1):209-15.
9. Kutlubay Z, Cesur SK, As,kin Ö, Tüzün Y. The color of skin: brown diseases of the skin, nails, and mucosa. *Clin Dermatol*. 2019;37(5):487-506.
10. CosIng. Base de datos de ingredientes cosméticos de la Unión Europea. [En línea]. Disponible en: <https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/>
11. Khaiat A, Saliou C. Botanical extracts. En: Sivamani RK, Jagdeo J, Elsner P, Maibach HI (eds.). *Cosmeceuticals and active cosmetics*. 3.ª ed. Londres: CRC Press; 2016. p. 385-402.
12. Sarkar R, Arora P, Garg KV. Cosmeceuticals for hyperpigmentation: what is available? *J Cutan Aesthet Surg*. 2013;6(1):4-11.
13. Boissy RE, Visscher M, DeLong MA. DeoxyArbutin: a novel reversible tyrosinase inhibitor with effective in vivo skin lightening potency. *Exp Dermatol*. 2005;14(8):601-8.
14. Kahn V. Effect of kojic acid on the oxidation of DL-DOPA, norepinephrine, and dopamine by mushroom tyrosinase. *Pigment Cell Res*. 1995;8(5):234-40.
15. SCCS/1481/12. Scientific Committee on Consumer Safety. Opinion on Kojic Acid, 15th Plenary Meeting; 26-27, June 2012. [En línea]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_098.pdf
16. Tuong W, Sivamani RK. Ellagic acid. En: Sivamani RK, Jagdeo J, Elsner P, Maibach HI (eds.). *Cosmeceuticals and active cosmetics*. 3.ª ed. Londres: CRC Press; 2016. p. 55-9.
17. Dahl A, Yatskayer M, Raab S, Oresajo C. Tolerance and efficacy of a product containing ellagic and salicylic acids in reducing hyperpigmentation and dark spots in comparison with 4% hydroquinone. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(1):52-8.
18. Chaudhuri RK. Hexylresorcinol: providing skin benefits by modulating multiple molecular targets. En: Sivamani RK, Jagdeo J, Elsner P, Maibach HI (eds.). *Cosmeceuticals and active cosmetics*. 3.ª ed. Londres: CRC Press; 2016. p. 71-81.
19. Chaudhuri RK. Effective skin lightening with protective property. *Personal Care*. 2010:39-44.
20. Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM. The roles of vitamin C in skin health. *Nutrients*. 2017;9(8):866-93.
21. Pinnell SR, Yang H, Omar M, Monteiro-Riviere N, DeBuys HV, Walker LC, et al. Topical L-ascorbic acid: percutaneous absorption studies. *Dermatol Surg*. 2001;27(2):137-42.
22. Dreher F, Thiele J, Levin J. Antioxidants. En: Sivamani RK, Jagdeo J, Elsner P, Maibach HI (eds.). *Cosmeceuticals and active cosmetics*. 3.ª ed. Londres: CRC Press; 2016. p. 177-90.
23. Matsuda S, Shibayama H, Hisama M, Ohtsuki M, Iwaki M. Inhibitory effects of a novel ascorbic derivative, disodium isostearyl 2-O-L-ascorbyl phosphate on melanogenesis. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2008;56(3):292-7.
24. Espinal-Pérez 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(8):604-7.
25. Hui AM, Al Dabagh B. Topical niacinamide. En: Sivamani RK, Jagdeo J, Elsner P, Maibach HI (eds.). *Cosmeceuticals and active cosmetics*. 3.ª ed. Londres: CRC Press; 2016. p. 117-26.
26. Hakozaiki 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(1):20-31.

27. 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(7):498-508.
28. Badreshia-Bansal S, Draelos ZD. Insight into skin lightening cosmeceuticals for women of color. *J Drugs Dermatol.* 2007;6(1):32-9.
29. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part II. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(4):699-714.
30. Ertam I, Mutlu B, Unal I, Alper S, Kivçak B, Ozer O. Efficiency of ellagic acid and arbutin in melasma: a randomized, prospective, open-label study. *J Dermatol.* 2008;35(9):570-4.
31. Hwang JH, Lee BM. Inhibitory effects of plant extracts on tyrosinase, L-DOPA oxidation, and melanin synthesis. *J Toxicol Environ Health A.* 2007;70(5):393-407.
32. Cantabria Labs. Neoretin. [En línea]. Disponible en: <https://www.cantabrialabs.es/nuestras-marcas/neoretin/>

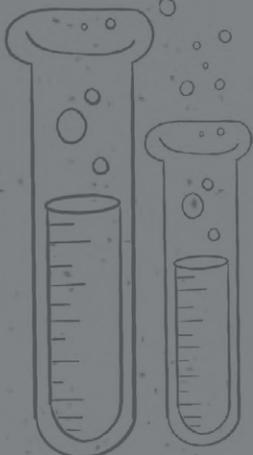
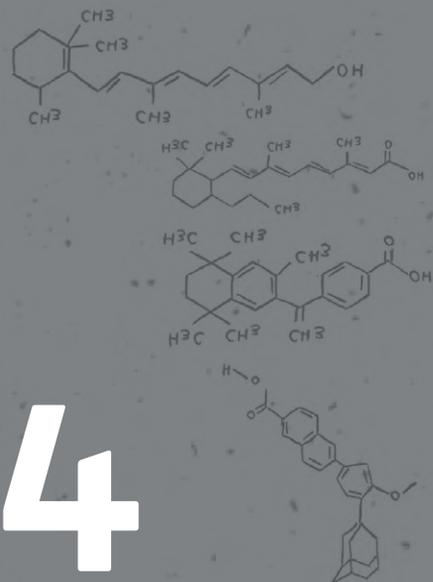
Volver al índice

04

Protocolos despigmentantes

Gema Herrerías

Farmacéutica titular de A5 Farmacia. Sevilla.
Vocal de Dermofarmacia. RICOFSE.
Vocal autonómica de Dermofarmacia. CACOF.



Los protocolos combinados de despigmentantes con retinoides han demostrado una mayor eficacia que la de estos ingredientes activos por separado. Se ha observado que, con la combinación en el mismo protocolo de retinol con vitamina C¹, ácido glicólico² o, incluso, hidroquinona³, se logra una sinergia. Incluso se potencian los efectos en el mismo producto cosmético, como ocurre con la combinación del retinol con la niacinamida⁴, que mejora la tolerancia de la piel, o de la tretinoína con el ácido glicólico⁵, que mejora el tratamiento del fotoenvejecimiento.

Los retinoides tienen actividad tanto a nivel de la epidermis como a nivel de la dermis. En la epidermis, actúan estimulando su renovación, disminuyen el estrato córneo y normalizan la queratinización, aumentan el volumen de la epidermis viable y, con el uso continuado, disminuyen la pérdida de agua transepidérmica. Sus propiedades comedolíticas los hacen eficaces en el manejo del acné. A este nivel, también normalizan la función de los melanocitos e interrumpen la transferencia del pigmento melánico, por lo que son despigmentantes. En la dermis, la aplicación tópica de retinoides logra mejoras histológicas, incluido el incremento de la síntesis de colágeno dérmico. Poseen, además, un rol importante bloqueando la actividad de la colagenasa y evitando, así, la degradación de las fibras de colágeno. Por último, los retinoides tienen una función antioxidante, lo cual convierte al retinol en uno de los ingredientes más completos⁶⁻¹⁸.

El orden de clasificación de la actividad retinoide cuando se aplican estos productos en la piel es: ácido retinoico (tretinoína), retinaldehído, retinol y derivados del retinol; siendo el orden de tolerancia de estos el opuesto. El retinol tiene que convertirse en ácido retinoico (*in vivo*) para ser activo¹⁹. El ácido retinoico es el más eficaz, pero el más irritante, y así sucesivamente hasta los derivados del retinol como, por ejemplo, el acetato de retinilo, el propionato de retinilo, el palmitato de retinilo, o los derivados del ácido retinoico como la hidroxipinacolona retinoato, que son mejor tolerados y más estables, pero tienen una menor actividad, aunque, evidentemente, va a depender de la concentración a la que vayan formulados en el producto cosmético y, además, del resto de los ingredientes. Los efectos del retinol son clínica e histológicamente comparables a la tretinoína, aunque es aproximadamente 10 veces menos potente^{20,21}. Por ejemplo, el retinol puro al 0,5 % como el presente en NEORETIN® DISCROM CONTROL Ultra Emulsión Despigmentante corresponde, aproximadamente, a un 0,02 % de la tretinoína.

Antes de comenzar el tratamiento con retinoides por primera vez, debemos identificar el tipo y estado de la piel en cada caso. Podemos clasificar los tipos de piel en seca o grasa, incluyendo la mixta en esta última categoría, así como en pigmentada o no pigmentada, arrugada o tersa y, por último, sensible o resistente. **Es importante que la piel sea resistente o la hayamos convertido en resistente, bajando el componente inflamatorio antes de comenzar con el uso de retinoides²⁴.**

Entre los 2 y los 4 primeros días de comenzar el tratamiento con retinoides²⁵, son muy frecuentes las dermatitis por retinoides, en las que aparece irritación de la piel, rojeces con ardor, quemazón, sequedad con descamación y picor y, en pieles sensibles con rosácea, es muy común, además, el eritema. La sequedad de la piel que se produce al inicio se debe al aumento de la pérdida de agua transepidérmica por alteración de la función de barrera del estrato córneo. Aunque los retinoides aumentan la proliferación de las células, hay una disminución de la biosíntesis de ceramidas a corto plazo. El descenso de ceramidas, que son un componente de la barrera del estrato córneo, explica la sequedad. El retinol produce una menor pérdida de agua transepidérmica, eritema y descamación que la tretinoína. La dermatitis por retinoides es más frecuente con el uso de la tretinoína que con retinol o retinaldehído²⁶. Este proceso de adaptación de la piel se conoce como *retinización*; de hecho,

esa irritación es necesaria para obtener los máximos beneficios de los retinoides tópicos. Al inicio del tratamiento, si la piel está irritada, para prevenir las quemaduras, se debe evitar el abuso de la exposición solar y proteger la piel adecuadamente. Tras unas semanas de tratamiento, la respuesta de la piel a la radiación solar ultravioleta (UV) vuelve a la normalidad. A pesar de los posibles efectos adversos al inicio del tratamiento, los retinoides siguen siendo los más empleados por su eficacia en el manejo del acné, de las alteraciones de la pigmentación como el melasma, así como en la prevención y el tratamiento del fotoenvejecimiento²⁷.

EN CASO DE DERMATITIS POR RETINOIDES, ¿QUÉ HAY QUE HACER?

El potencial irritante depende de la concentración y formulación del producto. Se debe suspender su uso temporalmente hasta que remitan los síntomas, y después volver a empezar de forma progresiva, reduciendo su frecuencia de aplicación. Durante la suspensión del tratamiento, se recomienda utilizar ingredientes hidratantes, calmantes, con propiedades antiinflamatorias y regeneradoras²⁸⁻³⁰.

¿CUÁL ES EL MODO DE EMPLEO DE LOS RETINOIDES EN COSMÉTICA?

Hace años, se pensaba que los retinoides tópicos eran fotosensibilizantes, pero la evidencia reciente indica que los retinoides tópicos no son fototóxicos ni fotoalérgicos³¹, pero, como sí son irritantes, se recomienda su aplicación nocturna, aunque puede haber excepciones, ya que va a depender de la concentración, de la tolerancia de la piel y del grado de exposición al sol. Eso sí, en verano, no se debe iniciar el tratamiento con retinoides, porque, si la piel está irritada en las primeras semanas, esta tiene una menor resistencia al sol y podría quemarse fácilmente. En caso de exposición al sol solo durante los fines de semana, se puede evitar usar los retinoides los viernes y los lunes, y aplicarlos martes, miércoles y jueves. Durante las vacaciones de verano, podemos disminuir la concentración del retinoide o la frecuencia de uso, y siempre con higiene, hidratación y fotoprotección por la mañana. Otra opción para poder utilizarlos en verano es emplear retinoides de alta tolerancia, como las glicosferas de retinol por las noches, ya que estas se pueden utilizar durante todos los meses del año. En caso de realizar la cera depilatoria en el rostro, se debe suspender su uso una semana antes^{32,33}.

¿CÓMO SE APLICAN LOS RETINOIDES?

Es importante aplicar poca cantidad en capa fina sobre la piel limpia previamente. La piel debe estar seca, ya que, si está húmeda, es más permeable y, en consecuencia, el retinol puede ser más irritante³⁴. La primera vez que se apliquen retinoides, se recomienda su uso cada tres noches durante las dos primeras semanas. Si no hay rojeces, se puede aumentar la frecuencia a días alternos durante

dos semanas. Y después, pasar a todas las noches durante tres meses. Tras finalizar el tratamiento, se podría subir la concentración del retinoide. En el cuello, no se debe aplicar más de dos veces a la semana, ya que es más sensible que el rostro. Hasta que la piel se acostumbre, si se quiere aplicar una hidratante con ácido glicólico o ácido salicílico en la misma rutina, se recomienda esperar 30 minutos antes de aplicar el retinoide. Sí se pueden emplear limpiadores con ácido glicólico o ácido salicílico. En las primeras aplicaciones, se puede prevenir la dermatitis por retinoides, aplicando un producto hidratante previo al retinoide o mezclando ambos, lo que mejora su tolerancia, al disminuir la irritación, pero reduce su eficacia. Lo ideal sería aplicar productos que incluyan retinol en su fórmula como único producto en la rutina nocturna, y elegir la textura adecuada según las necesidades de la piel. En caso de pieles secas, podemos aplicar una crema complementaria, pero debemos esperar en general unos 30 minutos desde la aplicación del producto con retinol hasta aplicar la crema complementaria. Cuando el uso de retinoides es debido a la presencia de problemas de hiperpigmentación, una buena opción es la de recurrir a fórmulas que contengan retinoides acompañados de otros inhibidores de la síntesis de la melanina que actúen en diferentes puntos de la ruta de síntesis de esta, como la niacinamida, el ácido kójico, la arbutina o el ácido tranexámico, entre otros³⁵⁻³⁷.

¿EL RESTO DE LOS DÍAS QUÉ PONEMOS?

Podemos alternar el retinoide con otro cosmético que mejore la función de barrera para que aumente la tolerancia de la piel, y haya menor absorción del retinoide, como los hidroxiácidos o hidratantes reparadores de la barrera. De forma semanal, se recomienda el uso de exfoliantes durante el tratamiento con retinol, con la precaución de comenzar una vez que ya se toleren los retinoides; por ejemplo, el *peeling* de uso domiciliario semanal, BIRETIX® MICROPEEL, con activos exfoliantes mecánicos y químicos como la corteza de sauce y la niacinamida, y activos antiinflamatorios de origen natural, que favorecen la renovación de la piel, mejorando la eficacia de los retinoides.³⁸⁻⁴⁰

¿A PARTIR DE QUÉ EDAD?

Desde la adolescencia, ya se pueden emplear los retinoides para el manejo del acné y, posteriormente, del melasma. A partir de una edad aparente de 30 años, se deben aplicar al menos tres veces a la semana en ciclos de tres meses como medida preventiva. En la piel madura que presente signos de fotoenvejecimiento, se debe aplicar, al menos, tres veces a la semana de forma continuada si se quieren mantener los resultados⁴¹. Y si la piel lo tolera, para una mayor eficacia, se pueden aplicar a diario, y cada tres meses podríamos ir aumentando la concentración.

Dependiendo del estado y de la necesidad de la piel, se recomienda un tipo de protocolo u otro, y también podrán variar la combinación de ingredientes activos y los ciclos de uso de los productos. Se recomienda comenzar con concentraciones más bajas, aplicando poca cantidad de producto y con menor frecuencia, e ir aumentando la concentración cuando ya se toleren a diario.

En el embarazo y la lactancia, no se recomiendan los retinoides tópicos por riesgo teórico, ya que se sabe que por vía sistémica causan teratogenia y toxicidad al embrión. No se ha demostrado por vía tópica, pero parece prudente evitar su uso durante este período⁴².

Intervención farmacéutica con productos cosméticos

Características de la piel:

- ▶ **Piel sensible**
- ▶ **Prioridad hiperpigmentación**
- ▶ Ligeros cambios en la textura de la piel
- ▶ Falta de luminosidad



1 Despigmentante

NEORETIN DISCROM CONTROL GELCREAM

Crema con activos despigmentantes y retinoides de alta tolerancia.

- ▶ RetinSphere® Technology
- ▶ Whitening Booster System
- ▶ Activos antiirritantes
- ▶ Sistema hidratante

Aplicar por la mañana sobre la piel limpia de cara y cuello.

Formato: 40 mL



2 Fotoprotección

HELIOCARE 360° PIGMENT SOLUTION FLUID SPF 50+

Fotoprotección avanzada de amplio espectro (UVB-UVA-HeVIS-IRA) con actividad específica antimanchas.

- ▶ Fernblock®+
- ▶ Filtros solares
- ▶ Glicosilasas
- ▶ Complejo antipolución
- ▶ Niacinamida
- ▶ Ácido elágico

Agitar antes de usar. Aplicar de forma generosa y uniforme antes de la exposición solar. Reaplicar frecuentemente.

Formato: 50 mL



3 Fotomaquillaje

HELIOCARE COLOR COMPACT OIL FREE SPF 50 3 tonos

Fotomaquillaje UVB/UVA/ para la reaplicación y el retoque.

- ▶ Filtros solares
- ▶ Fernblock®
- ▶ Fórmula oil-free
- ▶ Acabado mate
- ▶ Cobertura alta
- ▶ Antioxidante

Fotoinmunoprotector diario natural. Indicado como maquillaje para pieles mixtas o grasas. Aporta al instante un aspecto impecable y luminoso. Disponible en 3 tonalidades.

Formato: 10 g



4 Oral

HELIOCARE ULTRA D CÁPSULAS
Complemento alimenticio

Eficacia despigmentante demostrada en combinación con el tratamiento despigmentante (ver anexo 1)

Cápsulas de fotoprotección antienviejimiento desde el interior.

- ▶ 480 mg de Fernblock®
- ▶ 5 mcg de Vitamina D
- ▶ 20 mg de Vitamina C
- ▶ 3 mg de Vitamina E
- ▶ 1 mg de Licopeno
- ▶ 2 mg de Luteína

Formato: 30 cap.

Ingerir 1 cápsula diaria.



1 Despigmentante

NEORETIN DISCROM CONTROL SERUM BOOSTER FLUID

Serum de rápida absorción con una alta concentración de activos despigmentantes y retinoides de alta tolerancia.

- ▶ RetinSphere® Technology
- ▶ Whitening Booster System
- ▶ Ácido salicílico

Aplicar por la noche sobre la piel limpia de cara y cuello.

Formato: 30 mL



+ Semanal (1 o 2 veces a la semana)

BIRETIX MICROPEEL

Purificante con activos exfoliantes mecánicos y químicos que permiten una mejor penetración de activos, una piel más suave, lisa y brillante, libre de comedones e imperfecciones.

- ▶ Phyfelephas aequatorialis
- ▶ Extracto de corteza de sauce
- ▶ Niacinamida
- ▶ Extractos de bambú, flor de manzanilla, tilo, albaricoque

Aplicar 1 o 2 veces por semana por la noche.

Formato: 50 mL



Intervención farmacéutica con productos cosméticos

Características de la piel:

- ▶ Piel grasa
- ▶ Prioridad hiperpigmentación resistente
- ▶ Arrugas y cambios en la textura de la piel
- ▶ Falta de luminosidad



1 Despigmentante

NEORETIN DISCROM CONTROL GELCREAM



Formato: 40 mL

Crema con activos despigmentantes y retinoides de alta tolerancia.

- ▶ RetinSphere® Technology
- ▶ Whitening Booster System
- ▶ Activos antiirritantes
- ▶ Sistema Hidratante

Aplicar por la mañana sobre la piel limpia de cara y cuello.



2 Fotoprotección

HELIOCARE 360° PIGMENT SOLUTION FLUID SPF 50+



Formato: 50 mL

Fotoprotección avanzada de amplio espectro (UVB-UVA-HeVIS-IRA) con actividad específica antimanchas.

- ▶ Fernblock®+
- ▶ Filtros solares
- ▶ Glicosilasas
- ▶ Complejo antipolución
- ▶ Niacinamida
- ▶ Ácido elágico

Agitar antes de usar. Aplicar de forma generosa y uniforme antes de la exposición solar. Reaplicar frecuentemente.



3 Fotomaquillaje

HELIOCARE 360° COLOR GEL OIL-FREE SPF 50+ 3 tonos



Formato: 50 ml

Fotomaquillaje UVB/UVA/VIS/IR.

- ▶ Filtros solares
- ▶ Fernblock® +
- ▶ Glicosilasa
- ▶ Physavie
- ▶ OTZ 10
- ▶ Melanina biomimética
- ▶ Complejo seborregulador y matificante
- ▶ Arginina

Aplicar de forma generosa y uniforme antes de la exposición solar. Reaplicar con frecuencia.



4 Oral

HELIOCARE ULTRA D CÁPSULAS
Complemento alimenticio



Formato: 30 cap.

Eficacia despigmentante demostrada en combinación con el tratamiento despigmentante (ver anexo 1)

Cápsulas de fotoprotección antienviejimiento desde el interior.

- ▶ 480 mg de Fernblock®
- ▶ 5 mcg de Vitamina D
- ▶ 20 mg de Vitamina E
- ▶ 3 mg de Vitamina C
- ▶ 1 mg de Licopeno
- ▶ 2 mg de Luteína

Ingerir 1 cápsula diaria.



1 Despigmentante

NEORETIN DISCROM CONTROL ULTRA EMULSION



Formato: 30 mL

Emulsión despigmentante de alta potencia con altas concentraciones de activos despigmentantes y antipolución.

- ▶ 0,5% retinol
- ▶ RetinSphere® Technology
- ▶ Ácido tranexámico
- ▶ Niacinamida
- ▶ Whitening Booster System
- ▶ EDAFENCE®

Aplicar por la noche sobre la piel limpia y seca de cara y cuello, según el régimen indicado (ver anexo 2). Como alternativa si no disponen del producto, podrían utilizar Neoretin Discrom Control Serum mañana y noche.

+ Semanal (1 o 2 veces a la semana)

BIRETIX MICROPEEL



Formato: 50 mL

Purificante con activos exfoliantes mecánicos y químicos que permiten una mejor penetración de activos, una piel más suave, lisa y brillante, libre de comedones e imperfecciones.

- ▶ Phytelephas aequatorialis
- ▶ Extracto de corteza de sauce
- ▶ Niacinamida
- ▶ Extractos de bambú, flor de manzanilla, tilo, albaricoque

Aplicar 1 o 2 veces por semana por la noche.

Intervención farmacéutica con productos cosméticos

Características de la piel:

- ▶ Piel resistente seca
- ▶ Prioridad hiperpigmentación resistente
- ▶ Arrugas y cambios en la textura de la piel
- ▶ Falta de luminosidad



1 Despigmentante

NEORETIN DISCROM CONTROL GELCREAM

Crema con activos despigmentantes y retinoides de alta tolerancia.

- ▶ RetinSphere® Technology
- ▶ Whitening Booster System
- ▶ Activos antiirritantes
- ▶ Sistema Hidratante



Formato: 40 mL

Aplicar por la mañana sobre la piel limpia de cara y cuello.



2 Fotoprotección

HELIOCARE 360° PIGMENT SOLUTION FLUID SPF 50+

Fotoprotección avanzada de amplio espectro (UVB-UVA-HeVIS-IRA) con actividad específica antimanchas.

- ▶ Fernblock®+
- ▶ Filtros solares
- ▶ Glicosilasas
- ▶ Complejo antipolución
- ▶ Niacinamida
- ▶ Ácido elágico



Formato: 50 mL

Agitar antes de usar. Aplicar de forma generosa y uniforme antes de la exposición solar. Reaplicar frecuentemente.



3 Fotomaquillaje

HELIOCARE COLOR COMPACT OIL FREE SPF 50 3 tonos

Fotomaquillaje UVB/UVA/ para la reaplicación y el retoque.

- ▶ Filtros solares
- ▶ Fernblock®
- ▶ Fórmula oil-free
- ▶ Acabado mate
- ▶ Cobertura alta
- ▶ Antioxidante



Formato: 10 g

Fotoimmunoprotector diario natural. Indicado como maquillaje para pieles mixtas o grasas. Aporta al instante un aspecto impecable y luminoso. Disponible en 3 tonalidades.



4 Oral

HELIOCARE ULTRA D CÁPSULAS
Complemento alimenticio

Eficacia despigmentante demostrada en combinación con el tratamiento despigmentante (ver anexo 1)



Formato: 30 cap.

Cápsulas de fotoprotección antienviejimiento desde el interior.

- ▶ 480 mg de Fernblock®
- ▶ 5 mcg de Vitamina D
- ▶ 20 mg de Vitamina C
- ▶ 3 mg de Vitamina E
- ▶ 1 mg de Licopeno
- ▶ 2 mg de Luteína

Ingerir 1 cápsula diaria.



1 Despigmentante

NEORETIN DISCROM CONTROL ULTRA EMULSION

Emulsión despigmentante de alta potencia con altas concentraciones de activos despigmentantes y antipolución

- ▶ 0,5% retinol
- ▶ RetinSphere Technology
- ▶ Ácido tranexámico
- ▶ Niacinamida
- ▶ Whitening Booster System
- ▶ EDAFENCE



Formato: 30 mL

Aplicar por la noche sobre la piel limpia y seca de cara y cuello, según el régimen indicado (ver anexo 2).

+ Semanal (1 o 2 veces a la semana)

BIRETIX MICROPEEL

Purificante con activos exfoliantes mecánicos y químicos que permiten una mejor penetración de activos, una piel más suave, lisa y brillante, libre de comedones e imperfecciones.

- ▶ Phytelephas aequatorialis
- ▶ Extracto de corteza de sauce
- ▶ Niacinamida
- ▶ Extractos de bambú, flor de manzanilla, tilo, albaricoque



Formato: 50 mL

Aplicar 1 o 2 veces por semana por la noche.



Intervención farmacéutica con productos cosméticos

Características de la piel:

- ▶ Piel que no tolera los retinoides
- ▶ Tono irregular
- ▶ Falta de luminosidad



1 Complementario

**ENDOCARE RADIANCE C
FERULIC EDAFENCE
SERUM**

Serum de rápida absorción antipolución y antioxidante con excelente tolerancia que protege la piel de la polución y los factores de estrés ambiental.

- ▶ EDAFENCE®
- ▶ SCA® Growth Factor Technology
- ▶ Vitamina C
- ▶ Ácido ferúlico
- ▶ Vitamina E

Agitar antes de usar. Aplicar 1 o 2 veces al día de manera uniforme sobre la piel de cara, cuello y escote, masajeando ligeramente hasta su total absorción.

Formato:
30 mL



2 Fotoprotección

**HELIOCARE 360° PIGMENT
SOLUTION FLUID SPF 50+**

Fotoprotección avanzada de amplio espectro (UVB-UVA-HeVIS-IRA) con actividad específica antimanchas.

- ▶ Fernblock®+
- ▶ Filtros solares
- ▶ Glicosilasas
- ▶ Complejo antipolución
- ▶ Niacinamida
- ▶ Ácido elágico

Agitar antes de usar. Aplicar de forma generosa y uniforme antes de la exposición solar. Reaplicar frecuentemente.

Formato:
50 mL



3 Fotomaquillaje

**HELIOCARE COLOR
COMPACT OIL FREE SPF 50
3 tonos**

Fotomaquillaje UVB/UVA/ para la reaplicación y el retoque.

- ▶ Filtros solares
- ▶ Fernblock®
- ▶ Fórmula oil-free
- ▶ Acabado mate
- ▶ Cobertura alta
- ▶ Antioxidante

Fotoinmunoprotector diario natural. Indicado como maquillaje para pieles mixtas o grasas. Aporta al instante un aspecto impecable y luminoso. Disponible en 3 tonalidades.

Formato: 10 g



4 Oral

**HELIOCARE ULTRA D
CÁPSULAS
Complemento alimenticio**

Eficacia despigmentante demostrada en combinación con el tratamiento despigmentante (ver anexo 1)

Cápsulas de fotoprotección antienviejecimiento desde el interior.

- ▶ 360 mg de Fernblock®Plus
- ▶ 16 mg de Niacinamida
- ▶ 12 mg de Vitamina E
- ▶ 5 µg de Vitamina D

Formato:
30 cap.



1 Despigmentante

ENDOCARE RADIANCE Concentrate

Ampollas intensivas para combatir los signos visibles del envejecimiento y resaltar la luminosidad de la piel.

- ▶ SCA® Growth Factor Technology
- ▶ Vitamina C
- ▶ Proteoglicanos

Aplicar media ampolla por la noche sobre la cara, cuello y escote.

Formato:
10 x 2 mL ampollas



+ Semanal (1 o 2 veces a la semana)

BIRETIX MICROPEEL

Purificante con activos esfoliantes mecánicos y químicos que permiten una mejor penetración de activos, una piel más suave, lisa y brillante, libre de comedones e imperfecciones.

- ▶ Phyfelephas aequatorialis
- ▶ Extracto de corteza de sauce
- ▶ Niacinamida
- ▶ Extractos de bambú, flor de manzanilla, tilo, albaricoque

Aplicar 1 o 2 veces por semana por la noche.

Formato:
50 mL



BIBLIOGRAFÍA

1. Seité S, Bredoux C, Compan D, Zucchi H, Lombard D, Medaisko C, et al. Histological evaluation of a topically applied retinol-vitamin C combination. *Skin Pharmacol Physiol*. 2005;18(2):81-7.
2. Feinberg C, Hawkins S, Battaglia A, Weinkauf RL. Comparison of antiaging efficacy from cosmetic ingredients on photoaged skin. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(3 Suppl.):P27.
3. Draelos ZD. Novel approach to the treatment of hyperpigmented photodamaged skin: 4% hydroquinone/0.3% retinol versus tretinoin 0.05% emollient cream. *Dermatol Surg*. 2005;31(7 Pt 2):799-804.
4. Ramos-e-Silva M, Hexels DM, Rutowitsch MS, Zechmeister M. Hydroxy acids and retinoids in cosmetics. *Clin Dermatol*. 2001;19(4):460-6.
5. Kong R, Cui Y, Fisher GJ, Wang X, Chen Y, Schneider LM, et al. A comparative study of the effects of retinol and retinoic acid on histological, molecular and clinical properties of human skin. *J Cosmet Dermatol*. 2015;15(1):49-57.
6. 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. *J Clin Interv Aging*. 2006;1(4):327-48.
7. Kligman AM, Grove GL, Hirose R, Leyden JJ. Topical tretinoin for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol*. 1986;15(4 Pt 2):836-59.
8. Babamiri K, Nassab R. Cosmeceuticals: the evidence behind the retinoids. *Aesthet Surg J*. 2010;30(1):74-7.
9. Baumann L. Skin ageing and its treatment. *J Pathol*. 2007;211(2):241-51.
10. Torras H. Retinoids in aging. *Clin Dermatol*. 1996;14(2):207-15.
11. Riahi RR, Bush AE, Cohen PR. Topical retinoids: therapeutic mechanisms in the treatment of photodamaged skin. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(3):265-76.
12. 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(6):1157-65.
13. Green LJ, McCormick A, Weinstein GD. Photoaging and the skin. The effects of tretinoin. *Dermatol Clin*. 1993;11(1):97-105.
14. Rolewski SL. Clinical review: topical retinoids. *Dermatol Nurs*. 2003;15(5):447-65.
15. Sorg O, Antille C, Kaya G, Saurat JH. Retinoids in cosmeceuticals. *Dermatol Ther*. 2006;19(5):289-96.
16. Kafi R, Kwak HS, Schumacher WE, Cho S, Hanft VN, Hamilton TA, et al. Improvement of naturally aged skin with vitamin A (retinol). *Arch Dermatol*. 2007;143(5):606-12.
17. Bellemère G, Stamatas GN, Bruère V, Bertin C, Issachar N, Oddos T. Antiaging action of retinol: from molecular to clinical. *Skin Pharmacol Physiol*. 2009;22(4):200-9.
18. Kang S. Photoaging and tretinoin. *Dermatol Clin*. 1998;16(2):357-64.
19. Boulouc A, Vergnanini AL, Issa MC. A double-blind randomized study comparing the association of retinol and LR2412 with tretinoin 0.025% in photoaged skin. *J Cosmet Dermatol*. 2015;14(1):40-6.
20. Wójcik A, Bartnicka E, Namieciński P, Rotsztejn H. Influence of the complex of retinol-vitamin C on skin surface lipids. *J Cosmet Dermatol*. 2015;14(2):92-9.
21. Bubna AK. Alitretinoin in dermatology-an update. *Indian J Dermatol*. 2015;60(5):520.
22. Serdar ZA, Karabay EA. Retinoids in antiaging therapy. En: Karadag AS, Aksoy B, Parish LC (eds.). *Retinoids in dermatology*. Boca Raton: CRC Press-Taylor & Francis Group, LLC; 2020. p. 157-63.
23. Zasada M, Budzis E. Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019;36(4):392-7.
24. Baumann L. Understanding and treating various skin types: the Baumann Skin Type Indicator. *Dermatol Clin*. 2008;26(3):359-73.
25. Griffiths CE, Finkel LJ, Tranfaglia MG, Hamilton TA, Voorhees JJ. An in vivo experimental model for effects of topical retinoic acid in human skin. *Br J Dermatol*. 1993;129(4):389-94.
26. Napoli JL. Biochemical pathways of retinoid transport, metabolism, and signal transduction. *Clin Immunol Immunopath*. 1996;80 (3 Pt 2):552-62.
27. Kim BH, Lee YS, Kang KS. The mechanism of retinol-induced irritation and its application to anti-irritant development. *Toxicol Lett*. 2003;146(1):65-73.
28. Thielitz A, Abdel-Naser MB, Fluhr JW, Zouboulis CC, Gollnick H. Topical retinoids in acne--an evidence-based overview. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(12):1023-31.
29. Forbes PD, Urbach F, Davies RE. Enhancement of experimental photocarcinogenesis by topical retinoic acid. *Cancer Lett*. 1979;7(2-3):85-90.

30. Sorg O, Kuenzil S, Saurat JH. Side effects and pitfalls in retinoid therapy. En: Vahlquist A, Duvic M (eds.). Retinoids and carotenoids in dermatology. Boca Raton: CRC Press-Taylor & Francis Group, LLC; 2007. p. 225-48.
31. Slade HB, Shroot B, Feldman SR, Cargill DI, Stanfield J. Reappraising the phototoxicity of tretinoin: a report of four controlled clinical trials. *Photodermat Photoimmunol Photomed*. 2009;25(3):146-52.
32. Begoun P. *The Best Skin of your life starts here*. Seattle: Beginning Press; 2015.
33. Begoun P. *The Original Beauty Bible*. Seattle: Beginning Press; 2009.
34. Conejo-Mir J, Camacho F, Moreno Giménez JC. *Manual de dermatología*. Madrid: Aula Médica; 2010.
35. Draelos ZD, Dover JS, Alam M (eds.). *Cosmeceuticals*. 3.ª ed. Filadelfia: Elsevier; 2016.
36. Draelos ZD (ed.). *Dermatología cosmética. Productos y técnicas*. Madrid: Aula Médica; 2010.
37. Baumann L (ed.). *Cosmetic dermatology: principles an practice*. Nueva York: McGraw-Hill Medical; 2009.
38. Tagami H, Tadaki T, Obata M, Koyama J. Functional assessment of the stratum corneum under the influence of oral aromatic retinoid (etretinate) in guinea-pigs and humans. Comparison with topical retinoic acid treatment. *Br J Dermatol*. 1992;127(5):470-5.
39. Effendy I, Kwangstith C, Lee JY, Maibach HI. Functional changes in human stratum corneum induced by topical glycolic acid: comparison with all-trans retinoic acid. *Acta Derm Venereol*. 1995;75(6):455-8.
40. Griffiths CE, Voorhees JJ. Human in vivo pharmacology of topical retinoids. *Arch Dermatol Res*. 1994;287(1):53-60.
41. Olsen EA, Katz HI, Levine N, Nigra TP, Pochi PE, Savin RC, et al. Sustained improvement in photodamaged skin with reduced tretinoin emollient cream treatment regimen: effect of once-weekly and three-times-weekly applications. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(2 Pt 1):227-30.
42. Khiali S, Gharekhani A, Entezari-Maleki T. Isotretinoin: a review on the utilization pattern in pregnancy. *Adv Pharm Bull*. 2018;8(3):377-82.

Volver al índice

05

Criterios de derivación al dermatólogo y protocolos tras las técnicas dermatológicas

Cristina García Millán
Dermatóloga. Clínica Grupo Pedro Jaén. Madrid.



Las alteraciones de la pigmentación cutánea que se tratan en consulta dermatológica de forma más frecuente son los lentigos solares, el melasma y las hiperpigmentaciones posinflamatorias (HPI).

Aunque la mayor parte de las discromías o alteraciones de la pigmentación únicamente tienen relevancia desde el punto de vista estético, existe un componente psicológico negativo en algunos pacientes que lo padecen, por lo que debemos siempre prestar atención a este punto y ofrecer un tratamiento integral y, sobre todo, personalizado en cada caso. Que el tratamiento tenga éxito dependerá de un adecuado diagnóstico, con el que poder proporcionar una estrategia de acción eficaz.

Por otro lado, no hay que olvidar realizar un adecuado diagnóstico diferencial de toda discromía que observemos y, por lo tanto, la derivación al especialista en dermatología es siempre una prioridad, ya que la historia clínica detallada y ciertas pruebas complementarias nos permitirán hacer un buen diagnóstico diferencial. Ante las alteraciones pigmentarias, se debe descartar:

- ▶ Enfermedad de Addison.
- ▶ Fotosensibilidad inducida por fármacos.
- ▶ Lupus eritematoso discoide (en fototipos altos, es fácil confundirlo).
- ▶ Mastocitosis.
- ▶ Poiquilodermia de Civatte.
- ▶ Liquen actínico.
- ▶ Morfea.

Las discromías o alteraciones de la pigmentación precisan de un tratamiento combinado para obtener resultados óptimos; por este motivo, es esencial una colaboración estrecha entre todos los profesionales especializados en el tratamiento y mantenimiento de la salud de la piel.

Es importante destacar que la respuesta es mucho mejor en aquellos casos que se tratan de forma precoz, y que la derivación al dermatólogo para un tratamiento global es beneficiosa siempre, en todos los casos. Se deben establecer protocolos bidireccionales, en que el paciente sea tratado en consultas especializadas y cualificadas y reciba un tratamiento bien complementario durante la fase de tratamiento inicial, bien de mantenimiento en estrecha supervisión realizada por su farmacéutico.

Hoy por hoy, los dermatólogos se apoyan en productos despigmentantes de aplicación tópica, retinoides, *peelings* suaves y láser. Existen publicaciones acerca de la eficacia de algunos medicamentos por vía oral o en mesoterapia, con resultados prometedores.

El éxito del tratamiento reside en tres puntos fundamentales:

1. **No todos los pacientes se beneficiarán del mismo tratamiento**, por lo que se tienen que individualizar y personalizar cada una de las prescripciones e intervenciones que se realicen. Lo que en un paciente puede ser muy exitoso podría empeorar a otro paciente.
2. **La combinación de técnicas es el mejor de los tratamientos**. Se deben atacar las alteraciones de la pigmentación por varios frentes y siempre va a ser mejor combinar la aplicación domiciliaria de productos tópicos con diferentes ingredientes junto a *peelings* suaves y el empleo de fuentes de luz láser. En este último aspecto, cabe destacar que, aunque existe cierta publicidad negativa acerca del empleo del láser en el melasma porque podría empeorarlo (esto es así, ya que no todas las plataformas láser son de utilidad), lo cierto es que, en manos expertas, el empleo del láser puede

resultar muy beneficioso. De hecho, la Academia Estadounidense de Dermatología recomienda diversas fuentes de luz para el tratamiento combinado del melasma, entre ellas, el láser de picosegundos, y ya se han publicado algunos artículos en revistas de reconocido prestigio. En el caso de los lentigos solares, la eficacia y seguridad de los láseres de pigmento es indiscutible y, de hecho, es la primera opción para su eliminación completa. Todos los demás tratamientos serían empleados para mejorar los resultados del láser y para retrasar la aparición de nuevas lesiones.

3. **No se debe tener prisa.** En ocasiones, el paciente demanda un tratamiento rápido y eficaz y, en muchos casos, se le puede ofrecer, como sucede con los lentigos, pero, para el melasma y la hiperpigmentación posinflamatoria, desafortunadamente, no. Se debe concienciar a los pacientes de que el tratamiento va a precisar de varios meses, de un protocolo que va a ir adaptándose según vaya mejorando y de varias visitas para poder observar buenos resultados.
4. **Siempre que realicemos un tratamiento despigmentante, la fotoprotección ha de ser una prioridad, tanto oral como tópica.**

Los protocolos despigmentantes que realizaremos dependerán de la afección que presente el paciente (tabla 1).

Los **lentigos solares** se presentan como manchas bien delimitadas y de aspecto circular (fig. 1). Están relacionadas con la exposición solar y, por este motivo, se ven más en la cara, el escote y el dorso de las manos. Aparecen a partir de los 35-40 años de edad en pacientes que se han expuesto de forma prolongada al sol, y van aumentando con la edad. Los lentigos son un signo de daño solar crónico y, por eso, su manejo no es únicamente estético. Debemos vigilar bien a estos pacientes, dado que, además de lentigos, pueden desarrollar patología tumoral (carcinoma basocelular, espinocelular) y, además, no todos los lentigos (aunque sí la mayoría) son benignos. Algunos malignizan, dando lugar al lentigo maligno (LM) y lentigo maligno melanoma (LMM). Por este motivo, este grupo de pacientes debe derivarse siempre al dermatólogo sin excepción.



◀ Figura 1. Lentigo solar.

En cuanto al tratamiento de los lentigos solares, el procedimiento es sencillo. **El láser de pigmento es de elección, dado que los resultados estéticos son óptimos.** Estos dispositivos emiten luz en longitudes de onda específicas con pulsos cortos de energía, que eliminan el pigmento sin dañar la piel sana y evitando, de esta forma, la aparición de cicatrices. Si bien, debemos resaltar que el láser de

pigmento para tratar lentigos, así como la luz pulsada, empeorarán el melasma, por lo que nunca se deben usar en este caso. En casos puntuales, podemos optar por crioterapia o *peeling* con ácido tricloroacético en concentraciones variables (15-35%).

En todos los pacientes con lentigos, recomendaremos cosméticos adicionales: fotoprotección estricta –a ser posible, específica para pieles con daño solar crónico (HELIOCARE 360° MD AK Fluid)–, fotoprotección oral (HELIOCARE ULTRA D Cápsulas. En algunos casos, la marca NEORETIN® puede ser de utilidad, como complemento, para emplear entre sesiones de láser/*peelings*, bien NEORETIN® DISCROM CONTROL Ultra Emulsión 1 o 2 veces a la semana o la crema NEORETIN® DISCROM CONTROL Gelcream por la mañana, o ambas (fig. 2).

1.º durante 15-30 días ANTES del tratamiento

 Aplicar en toda la cara

 Aplicar en toda la cara

Fotoprotección oral y tópica

NEORETIN DISCROM CONTROL GELCREAM + HELIOCARE 360° PIGMENT SOLUTION FLUID SPF 50+ + 1 CÁPSULA HELIOCARE Ultra D Cápsulas

NEORETIN DISCROM CONTROL SERUM BOOSTER FLUID

2.º TRATAMIENTO*

LÁSER/IPL/PEELING

ENDOCARE CONCENTRATE + HELIOCARE 360° MINERAL FLUID SPF 50 + 1 CÁPSULA HELIOCARE ULTRA D Cápsulas

3.º mantenimiento DESPUÉS del tratamiento

 Aplicar en toda la cara

 Aplicar en toda la cara

Fotoprotección oral y tópica

NEORETIN DISCROM CONTROL GELCREAM + HELIOCARE 360° PIGMENT SOLUTION FLUID SPF 50+ + 1 CÁPSULA HELIOCARE Ultra D Cápsulas

NEORETIN DISCROM CONTROL ULTRA EMULSION

Cada 2 noches

Figura 2. Protocolos de tratamiento con luz o *peeling*.

*Dejar 3 días de descanso antes de someterse al tratamiento.

El **melasma** es una enfermedad dermatológica compleja, que suele aparecer con mayor frecuencia en mujeres, afectando a las mejillas, la frente y el labio superior (fig. 3). El sol lo propicia, pero siempre actúa unido a una predisposición especial del paciente. El estado hormonal desempeña un papel importante y, por ello, estas manchas son más frecuentes en mujeres jóvenes, con tratamientos anticonceptivos o durante el embarazo. Aunque también se puede observar melasma en pacientes varones, en este caso, más relacionados con el empleo de ciertos productos cosméticos.



◀ Figura 3. Melasma.

El abordaje del melasma es claramente un reto para el dermatólogo y el farmacéutico y es, precisamente, en esta afección cuando se debe insistir en el tratamiento combinado, los tratamientos poco agresivos y concienciar al paciente para que sea constante, tenga paciencia y no recurra a tratamientos agresivos o rápidos, que, lejos de mejorar, podrían agravarlo.

Al diseñar un enfoque terapéutico, se debe asegurar el diagnóstico e informar al paciente de las expectativas de los resultados que puede obtener. En líneas generales, hay que prestar atención a afecciones dermatológicas pasadas, exposiciones cutáneas recientes a ciertos fotosensibilizantes, comorbilidad médica y medicamentos, incluidos vitaminas, suplementos dietéticos, analgésicos, etc., para descartar otras posibles causas de hiperpigmentación facial.

Histológicamente, hay un aumento en la melanina epidérmica y dérmica, que, generalmente, se cree que no está acompañado por un aumento en el número de melanocitos^{1,2}. También se ha observado en el melasma cierto componente inflamatorio crónico, aumento de mastocitos, proliferación vascular y daño solar³.

Dada la complejidad de esta enfermedad, es esencial individualizar cada caso en función del fototipo, la edad, el estado hormonal (las embarazadas y las mujeres lactantes deben evitar la hidroquinona [HQ] y los retinoides, por ejemplo) y el tiempo de evolución del melasma.

La **HPI** es una entidad que tiene una fisiopatología más sencilla que el melasma, pero un abordaje terapéutico muy similar.

Se trata de un trastorno adquirido, que podemos observar en cualquier zona del cuerpo que se vea afectada por un proceso inflamatorio, ya sea endógeno o exógeno. Por lo tanto, puede aparecer tras muchas enfermedades dermatológicas (foliculitis, psoriasis, acné, rosácea, liquen plano, etc.) y tras

heridas (tanto quirúrgicas como accidentales, como cortes o quemaduras térmicas o químicas). Las lesiones pueden variar de marrón claro a marrón grisáceo. El color va a depender, en gran medida, de la profundidad de la inflamación y también del fototipo del paciente, siendo más acusada en pieles morenas. La HPI epidérmica se caracteriza por un aumento de melanina en los queratinocitos, mientras que la HPI dérmica muestra un aumento de melanófagos en la dermis. Esta última es muy complicada de tratar (fig. 4).



◀ Figura 4. HPI.

Tanto en el tratamiento del melasma como en el de la HPI, se realizan protocolos similares, siempre teniendo en cuenta las particularidades de cada paciente.

La fotoprotección diaria es esencial en cualquier régimen de tratamiento y, en la mayoría de los casos, va acompañada de un despigmentante tópico. La HQ es el tratamiento de referencia cuando se realizan tratamientos despigmentantes y, cuando se combina con tretinoína y un corticoide tópico, su eficacia aumenta⁴. Una pauta muy frecuentemente utilizada es la fórmula de Kligman modificada, por la noche (HQ, ácido retinoico, ácido kójico en distintas concentraciones), que podemos utilizar en monoterapia o alternando con productos de la marca NEORETIN[®], siendo de utilidad la crema NEORETIN[®] DISCROM CONTROL Gelcream, tanto para espaciar las aplicaciones de HQ como de refuerzo por la mañana antes de la fotoprotección. También podemos optar por productos con HQ y ácido glicólico en distintas combinaciones, estos siempre por la noche y también combinando con la marca NEORETIN[®] en función de las necesidades del paciente.

Sin embargo, la HQ tiene sus limitaciones; no podemos utilizarla a largo plazo, no está indicada en todos los pacientes y, además, puede ser irritante en algunos casos. Sin embargo, podríamos prolongar el empleo de retinoides en sus diferentes formas y presentaciones prácticamente todo el año y en diferentes concentraciones. No debemos olvidar que tanto la HQ como los retinoides tópicos se deben evitar en mujeres embarazadas, por sus efectos teratógenos potenciales. Tampoco se recomiendan durante la lactancia⁵. Disponemos para estos casos de alternativas tópicas que también son eficaces para combatir la hiperpigmentación, bien a través de la inhibición de la tirosinasa, bien por un efecto antioxidante o por una combinación de ambos (niacinamida, arbutina, vitamina C, ácido tranexámico, etc.), pero requieren un uso más prolongado y constante. En este caso, la crema NEORETIN[®] DISCROM CONTROL Gelcream junto con fotoprotección, así como un *serum* o ampollas de la marca ENDOCARE[®] con vitamina C, pueden ser buenas opciones.

De este modo, podemos resumir el tratamiento del melasma y otras hiperpigmentaciones de la siguiente forma:

1. **Tratamiento inicial con productos con HQ** siempre que no esté contraindicado su uso en el paciente.
2. Tras un tiempo de uso de la pauta inicial, para descansar del empleo de HQ podemos emplear **diferentes retinoides y diferentes concentraciones de estos**, como retinol, tretinoína o ácido azelaico, así como formulaciones cosméticas de retinoides con mínimo riesgo de irritación (NEORETIN®).
3. Los **coadyuvantes los emplearemos siempre que sea posible**, ya que, de esta forma, el tratamiento resultará mas completo (vitamina C, niacinamida, arbutina, ácido tranexámico, etc.).
4. En **pacientes embarazadas y en período de lactancia**, optaremos por fórmulas con vitamina C, ácido azelaico y ácido tranexámico tópico. Dentro de los productos de Cantabria Labs, ENDOCARE RADIANCE C Ferulic Edafence es una buena opción terapéutica en este grupo de pacientes.

En cuanto al tratamiento sistémico, existen varias publicaciones con buenos resultados en el manejo del melasma, incluido el ácido tranexámico y el **extracto de *Polypodium leucotomos*, que ha demostrado mejorar la eficacia de los tratamientos despigmentantes en un 33,3% frente al placebo en combinación con factor de protección solar (ver anexo 1)**. Puede ser razonable agregar algunos de estos agentes de segunda o tercera línea a los planes de tratamiento de pacientes que no tengan contraindicaciones y cuyo melasma haya sido refractario a la terapia tópica de primera línea.

En algunos pacientes, podemos optar por el empleo de ácido tranexámico oral en dosis de 250 mg cada 12 horas junto a HELIOCARE ULTRA D Cápsulas (2 cápsulas diarias), añadido a la pauta tópica que se haya decidido (Kligman, NEORETIN® o combinaciones de ambas).

Las terapias complementarias adicionales incluyen *peelings* químicos con diferentes activos y en diferentes concentraciones y terapias físicas (láser)^{6,7}. Es importante resaltar que estos tratamientos se indicarán de forma personalizada y siempre se emplean de forma complementaria. No se indican como primera opción ni en monoterapia, pero bien indicados dentro de un buen plan cosmético pueden resultar esenciales en el tratamiento y marcar la diferencia entre una mejoría leve o más acusada. Es muy importante resaltar que los láseres de pigmento de picosegundos y nanosegundos (Q-Switched® y Picosure®) no son eficaces en el melasma y lo pueden empeorar. Tampoco la luz pulsada o luz pulsada intensa. Estas plataformas las reservamos para lentigos y, en algunos casos, las HPI se pueden ver beneficiadas de su empleo si seleccionamos bien el caso (antigüedad de la lesión, fototipo del paciente, localización de la lesión).

El láser en el melasma se emplea solo en algunos pacientes muy seleccionados y utilizaremos plataformas destinadas a aumentar el recambio epidérmico y permitir la mejor penetración de los productos tópicos, como los láseres ablativos fraccionados (CO₂ fraccionado y Erbio-Yag fraccionado), siempre a fluencias muy bajas para minimizar la inflamación. Estos láseres han demostrado aumentar la eficacia de los tratamientos tópicos⁸. En el caso de láseres de pigmento con pulso ultracorto (picosegundos), se ha demostrado que Picosure® puede ser útil en el melasma, gracias a una lente fraccionada específica⁹.

Su indicación precisa un asesoramiento cuidadoso para que los pacientes comprendan lo que pueden esperar y lo que no pueden esperar de los *peelings* y de los tratamientos con láser. La norma es que se

requieran varias sesiones y cada una de ellas se adaptará a las necesidades del momento. Es razonable anticipar mejores resultados en el tratamiento de las HPI (como, por ejemplo, cicatrices, etc.), siempre que el agente causal haya cesado.

En el tratamiento del melasma y de la HPI, es posible la recaída y, por este motivo, los profesionales, cada vez más, aconsejan un «tratamiento 365», es decir, todo el año. Se opta por aplicar despigmentantes tópicos más potentes durante el invierno, como NEORETIN® DISCROM CONTROL Ultra Emulsión con un 0,5% de retinol y, durante el verano, además de la fotoprotección, se pueden añadir productos con menor concentración de retinol como la crema de transición NEORETIN® DISCROM CONTROL Gelcream.

Por último, es esencial resaltar la gran importancia de la fotoprotección estricta durante el tratamiento del melasma y las HPI, así como durante la fase de mantenimiento. Lo ideal es realizar fotoprotección diaria con HELIOCARE 360° en cualquiera de sus presentaciones, ya que posee filtro para luz visible e infrarroja, que pueden agravar el melasma y las hiperpigmentaciones. También es importante añadir fotoprotección oral con extracto de *Polypodium leucotomos*, ya que sus activos antioxidantes han demostrado contribuir al aclarado de las manchas, y también podría evitar recaídas tras los tratamientos despigmentantes. En este caso, HELIOCARE ULTRA D Cápsulas es un buen aliado para este propósito.

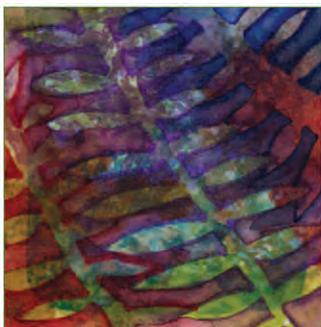
Tabla 1. Tratamiento de las principales hiperpigmentaciones cutáneas adquiridas

	Tipo de hiperpigmentación cutánea	
	Lentigo solar	Melasma e hiperpigmentación posinflamatoria
Técnica dermatológica realizada en consulta	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Láser de pigmento ▶ Luz pulsada ▶ Crioterapia ▶ Peeling ácido tricloroacético (15-35%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Peeling químico/mascarillas despigmentantes ▶ Láser fraccionado ablativo
Protocolo cosmético recomendado previo a la técnica (15-30 días antes)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Día: NEORETIN® DISCROM CONTROL Gelcream + HELIOCARE 360° PIGMENT SOLUTION FLUID SPF 50+ + 1 cápsula HELIOCARE ULTRA D Cápsulas. ▶ Noche: NEORETIN® DISCROM CONTROL SERUM BOOSTER FLUID. 	
Protocolo cosmético recomendado tras la técnica	<p>Primeros días: ENDOCARE CONCENTRATE + HELIOCARE 360° MINERAL FLUID SPF 50 + 1 cápsula HELIOCARE ULTRA D Cápsulas.</p> <p>Mantenimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Día: NEORETIN® DISCROM CONTROL Gelcream + HELIOCARE 360° PIGMENT SOLUTION FLUID SPF 50+ + 1 cápsula HELIOCARE ULTRA D Cápsulas. ▶ Noche: NEORETIN® DISCROM CONTROL Ultra Emulsión. Cada 2 noches. 	

FT: ficha técnica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma. *Am J Dermatopathol*. 2005;27(2):96-101.
2. Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol*. 2002;146(2):228-37.
3. Shin JH, Kang WH. Two cases of melasma with unusual histopathologic findings. *J Korean Med Sci*. 2006;21(2):368-70.
4. Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C. Interventions for melasma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD003583.
5. Butler DC, Heller MM, Murase JE. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part II. Lactation. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(3):417.e1-10; quiz 427.
6. Chaowattanapanit S, Silpa-Archa N, Kohli I, Lim HW, Hamzavi I. Postinflammatory hyperpigmentation: a comprehensive overview: treatment options and prevention. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):607-21.
7. Trivedi MK, Yang FC, Cho BK. A review of laser and light therapy in melasma. *Int J Womens Dermatol*. 2017;3(1):11-20.
8. El-Sinbawy ZG, Abdelnabi NM, Sarhan NE, Elgarhy LH. Clinical & ultrastructural evaluation of the effect of fractional CO2 laser on facial melasma. *Ultrastruct Pathol*. 2019;43(4-5):135-44.
9. Chalermchai T, Rummaneethorn P. Effects of a fractional picosecond 1,064 nm laser for the treatment of dermal and mixed type melasma. *J Cosmet Laser Ther*. 2018;20(3):134-9.



ABSTRACT

Introduction: Melasma is a common pigmented disorder with a multifactorial etiology that can hinder its management. The aqueous extract of the fern *Polypodium leucotomos* (PLE), Fernblock® (IFC, Madrid, Spain), has demonstrated antioxidant and photoprotective activities and has been used for the treatment of several pigmented disorders. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of oral PLE in the treatment of melasma in Asian patients. **Methods:** Forty healthy adult patients with clinical diagnoses of melasma who were receiving treatment with topical 4% hydroquinone cream and sunscreen with a sun protection factor (SPF) of 50+ were recruited for inclusion in this study from the National Skin Centre in Singapore. They were randomized to receive either oral PLE supplementation or placebo for 12 weeks. Patients were assessed at baseline, Day 28, Day 56, and Day 84 using the modified Melasma Area and Severity Index (mMASI); melanin and erythema indexes; VISIA® photography (Canfield Scientific, Parsippany, New Jersey, USA); and the Melasma Quality of Life (MelasQoL) questionnaire. Adverse events were recorded. **Results:** Following four, eight, and 12 weeks of treatment, there were statistically significant differences between the mMASI scores of both groups as compared with the baseline scores ($p \leq 0.01$). mMASI scores of the PLE group at eight and 12 weeks were also significantly lower than those of the placebo group ($p \leq 0.05$). At the end of the study, a significant improvement was reached in both groups (both $p \leq 0.01$), with no significant differences between them. The scores of the melanin and erythema indices displayed a slight improvement in both groups, without significant differences among them. MelasQoL score showed an improvement in the PLE group versus the placebo group. Our results demonstrate that the PLE aqueous extract product significantly improves and accelerates the outcome reached with hydroquinone and sunscreen almost from the first month of treatment in comparison with the placebo. There were no significant side effects reported. **Conclusions:** The oral PLE aqueous extract product appears to be a safe and effective adjunctive treatment for melasma in combination with topical hydroquinone and sunscreen. **KEYWORDS:** Chloasma, pigmentation, antioxidant, photoprotection, fern plant extract

ORIGINAL RESEARCH

Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Effectiveness of *Polypodium Leucotomos* Extract in the Treatment of Melasma in Asian Skin: A Pilot Study

by CHEE-LEOK GOH, MD, MBBS, MRCP(UK), MMED(INT MED); SAI YEE CHUAH, MBCHB (GLASGOW), MRCP(UK), DIP DERM, MRCP(S GLASGOW); STEVEN TIEN, MD; GUAN THNG, MBBS, MRCP; MARÍA ALEJANDRA VITALE, MD; and ARANCHA DELGADO-RUBIN, PhD

Drs. Goh, Chuah, and Thng are with the National Skin Centre in Singapore. Drs. Vitale and Delgado are with the R&D Department at Industrial Farmacéutica Cantabria (IFC), SA in Madrid, Spain.

J Clin Aesthet Dermatol. 2018;11(3):14–19

Melasma is a common acquired benign pigmented disorder that occurs on sun-exposed areas of the skin. It is especially common among Asian and Hispanic individuals¹ and boasts a considerable impact on the psychosocial wellbeing of affected individuals.^{2,3} Its etiology is multifactorial, including sunlight exposure, pregnancy, and contraceptive pills, as well as hormone replacement therapy, making its treatment challenging.

The gold standard treatment for melasma is topical hydroquinone cream and broad-spectrum sunscreens. However, hydroquinone has been associated with the development of exogenous ochronosis^{4,5} and contact allergy. Several treatment options, including oral tranexamic acid, chemical peels, intense pulsed light (IPL) or laser therapy, and topical products with different depigmenting ingredients (e.g., retinoids, kojic acid, licorice extract, ruscinol, resveratrol) have been used in different combinations with variable degree of success and complications.^{6,7}

Polypodium leucotomos (PL) is a fern from the Polypodiaceae family, which is native to Central and South America. Fernblock® (IFC, Madrid, Spain), an aqueous extract of PL (PLE), is a potent antioxidant ingredient⁸ with demonstrated photo- and immunoprotective activities against ultraviolet (UV) A and UVB radiations.^{9,10} It is available in over-the-counter formulations in topical and oral sunscreens and has been used since the 1970s for the treatment or adjunctive treatment of various skin conditions, including psoriasis, atopic dermatitis, vitiligo, and polymorphous light eruption.¹¹ Studies have found it can significantly reduce the severity of sunburn,¹² decrease the risk of UV radiation-induced skin cancer, and prevent skin aging.¹³ The reported mechanisms of action include decreasing UV-mediated oxidative damage to deoxyribonucleic acid (DNA), enhancing the activity of endogenous antioxidant systems, increasing the minimal erythema dose (MED), blocking UV radiation-induced cyclooxygenase-2 expression, reducing UV-

FUNDING: This study was sponsored by Industrial Farmacéutica Cantabria (IFC), SA.

TRIAL REGISTRY: NHG Domain Specific Review Board (DSRB); Trial Registration Number: 2013/00237

DISCLOSURES: Drs. Goh, Chuah, and Thng report no conflicts of interest to relevant to the content of this article. Drs. Vitale and Delgado are employees of Industrial Farmacéutica Cantabria (IFC), SA.

CORRESPONDENCE: Chee-Leok Goh, MD; Email: drgohcl@gmail.com

ORIGINAL RESEARCH

induced immune suppression, and promoting p53 suppressor gene expression.¹⁴

The potential side effects of oral PLE are mild. A recent meta-analysis assessing 40 years of clinical and preclinical studies found that oral PLE was administered at daily doses ranging from 120mg to 1,080mg.¹⁵ Only two percent of the patients (16/1,016) reported mild gastrointestinal symptoms or pruritus; no serious adverse effects were reported. Long-term safety was assessed by Murbach et al,¹⁶ who showed the complete absence of toxicity in a 90-day study conducted in male and female Wistar rats that received up to 1,200mg/kg body weight/day. Furthermore, a clinical study involving healthy adult subjects demonstrated that 240mg of PLE taken twice daily for 60 days was a safe and effective means of reducing the damaging effects of UV radiation.¹⁷

Beneficial effects of PLE have also been demonstrated in pigmentary disorders. Schalka et al¹⁸ reported that oral intake of PLE for seven, 14, or 28 days increased the mean values of minimum pigmentary and erythema doses of volunteers exposed to UVA and UVB radiation, demonstrating that the continued use of PLE is effective in increasing individual resistance to UV-induced pigmentation and erythema and thus might be used to treat pigmentary disorders. Furthermore, two double-blind, placebo-controlled studies^{19,20} demonstrated the clinical efficacy of PLE as an adjunct to sunscreen for the treatment of melasma in 54 female subjects who received PLE daily for 12 weeks. In a recent review,¹² researchers concluded that orally administered PLE also appears to provide benefits in treating vitiligo and melasma and might help with post-inflammatory hyperpigmentation.

Our study was carried out to determine the efficacy and safety of oral PLE for the treatment of melasma in an Asian population. We hypothesized that the combination of PLE with topical hydroquinone 4% cream would be more effective than the combination of topical hydroquinone 4% and sunscreen with sun protection factor (SPF) 50 alone.

POPULATION AND METHODS

This was a single-center, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial that compared oral PLE and a placebo in the treatment of melasma.

The protocol used in this study adhered to the Good Clinical Practice guidelines of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use and was approved by the hospital's institutional review board. All subjects provided informed consent prior to undergoing any study-related procedures. Subjects pictured in this article provided photoconsent.

Subjects. Forty healthy adult patients with clinical diagnoses of melasma who were being treated with the standard topical treatment, i.e. topical 4% hydroquinone cream and sunscreen SPF 50+, were recruited at the National Skin Centre (NSC) in Singapore over a six-month period. Patients were identified by a member of the study team. For women of childbearing age, a urine pregnancy test was performed prior to recruitment.

Inclusion and exclusion criteria. Subjects aged 25 to 65 years with clinical diagnoses of facial melasma and Fitzpatrick Skin Types III or IV were selected. Patients were excluded if they were pregnant, lactating, or participating in other clinical studies, or if they were known to have contact allergy to any of the ingredients in the topical medication used or a sensitivity to oral PLE.

Randomization. Randomization was carried out via a computer-generated randomization list created by a statistician. The list was then sent to an independent pharmacist to be used for the preparation and labeling of the study drugs. The randomization list was kept secure until the end of study and was accessible only to the statistician and the pharmacist. Unblinding of the study occurred only after all of the patients had completed the study.

Treatment regimen. Subjects were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either the oral PLE product or a placebo twice daily (total daily dose of 480mg) at 8am and 1pm for a total of 12 weeks. The recommended dose of PLE is 2 to 4 capsules (240–480mg) per day in two divided doses. In our study, we chose the higher treatment dose of two capsules (480mg) twice daily in order for the PLE to confer more effective sun protection, as the study was conducted in an equatorial country that boasts intense sunlight throughout the year. In addition, all of the subjects continued with their prescribed

topical 4% hydroquinone cream at night and sunscreen SPF 50+ during the daytime throughout the study period. Patients were asked to stop all other facial topical creams except for their regular cleansers. The study product contained 240mg of PLE per capsule, while the placebo was an inert capsule of similar appearance provided by the sponsor company. Both PLE product and placebo were packed in identical containers, labeled with the trial number, and stored at room temperature. An adequate supply of the study capsules was dispensed at each visit.

Assessments. Information on patient demographics, past medical history, dermatological history, drug and contact allergies, hours spent outdoors per day, use of skin-lightening agents, use of lasers or light therapies, and skin care routine were recorded. The subjects were assessed during four different visits: at baseline (V1), on Day 28 (V2), on Day 56 (V3), and on Day 84 (V4). At each visit, they were assessed using the Melasma Area and Severity Index (mMASI).²¹ A fixed area of the skin deemed by the investigator to be the darkest on each patient was assessed for pigmentation and erythema using a skin colorimeter (Mexameter™, Courage + Khazaka electronic GmbH, Cologne, Germany) at each visit. An average of three readings was taken and the mean was calculated. Iconography was obtained by VISIA photography (Canfield Scientific, Parsippany, New Jersey, USA), and independent dermatologists assessed the clinical photographs taken at each visit for degree of involvement. A Melasma Quality of Life (MelasQoL) questionnaire was performed to evaluate the quality of life of the subjects at each time point.²² Patients were also asked about any adverse effects at each visit.

Statistical analysis. Summary statistics were reported for patient characteristics. An analysis of the absolute values and variation in outcome measurements, such as mMASI, colorimeter melanin and erythema scores, and MelasQoL, was performed using a simple paired t-test for normal-distributed data; otherwise, a non-parametric Wilcoxon signed-rank test was used. The null hypothesis was that the means at every time point would be equal. Graphs show the standard error of the mean. For a comparison of the changes in outcome measurements between the

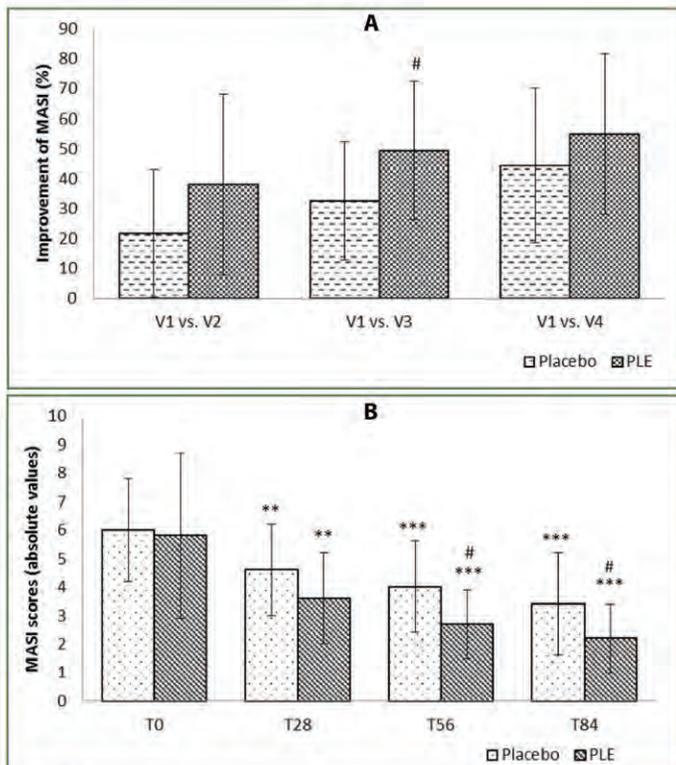


FIGURE 1. A) An average improvement of Melasma Area and Severity Index (mMASI) score was achieved by the *Polypodium leucotomos* extract (PLE) and placebo groups at each visit as compared with the score at baseline. **B)** The average mMASI scores achieved by the PLE and placebo groups at each visit. Statistical significances as compared with at baseline are shown as ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$. Statistical significances between both groups for each time visit are shown as # $p < 0.05$.

treatment and placebo groups, the selected test was the Mann–Whitney U nonparametric test. A p value of less than 0.05 was considered to be statistically significant.

Primary efficacy variable. The primary efficacy variable was the reduction in mMASI score between the baseline and the end of the study. mMASI score is a universally accepted scoring system for quantifying the severity and extent of melasma. At each visit, the study team member assessed the area of involvement and level of darkness at the forehead, right and left malar regions, and the chin.²¹

Secondary efficacy variables. The secondary efficacy variables were the reduction in melanin and erythema indexes

as measured by the skin colorimeter. Additionally, subjective improvement of melasma was assessed by patient completion of the MelasQoL questionnaire at each visit and dermatologist assessment of the clinical photographs.

Safety and tolerability. Side effects were recorded throughout the study.

RESULTS

Forty patients (37 women and 3 men) aged between 37 and 65 years of age (mean \pm standard deviation [SD]: 50.9 ± 5.1) with Fitzpatrick Skin Types III or IV were enrolled. During the study, five subjects dropped out, one of whom was male. The other two men included one in the placebo group and the

other in the active group, respectively. Thus, in order to homogenize the sample, these two men were excluded from the statistical analysis, resulting in a final sample of 33 evaluated female subjects. The patients were predominantly Chinese ($n=31$), followed by Malays ($n=2$). The age at the time of onset of melasma ranged from 25 to 64 years (mean \pm SD: 42.7 ± 7.6), and the duration of disease was between three months and 33 years (mean \pm SD: 8.4 ± 6.9). Other methods of skin lightening, including topical agents, lasers, IPL, and chemical peels, had been tried by 75.8 percent of the patients. There was no statistically significant difference in patient demographics between the two groups in terms of age, race, age at disease onset, duration of disease, use of sunscreen, use of topical agents, or submission to previous procedures for facial pigmentation.

The mean baseline mMASI score for the PLE group was 6.8 and for the control group was 6 (not statistically significant). At the end of the treatment, we observed a marked improvement in mMASI scores as compared with at baseline for both the placebo (44.4%; $p < 0.01$) and PLE (54.9%; $p < 0.01$) groups, as it was expected due to the treatment with hydroquinone. However, at every visit, the PLE group demonstrated a greater reduction in the mMASI score than did the placebo group, which was statistically significant at Day 56 ($p < 0.05$), whereas the placebo group experienced a 32.6-percent reduction in mMASI scores compared with 49.4 percent in the PLE group (Figure 1A). Based on the analysis of paired samples, the PLE group showed lower mMASI values than did the placebo group at every visit, reaching statistically significant differences at Day 56, V3 ($p < 0.05$), and Day 84, V4 ($p < 0.05$), while an important trend was already observed at Day 28, V2 ($p = 0.053$) (Figure 1B), suggesting that the PLE group achieved a faster response to treatment than did the placebo group.

A segmentation analysis of the mMASI reduction between baseline and the end of the treatment was performed. Some degree of reduction of the mMASI score was observed in both groups. However, while 31.3 percent of the subjects in the PLE group achieved an improvement of 75 percent or greater in mMASI score, only 6.3 percent of the subjects in the placebo group achieved such a result,

ORIGINAL RESEARCH

and this difference exhibited a statistical trend ($p=0.070$), which suggests that the difference might reach statistical significance if the study cohort was larger.

Further analysis showed that, after two months of treatment, 40.0 percent of the subjects of the PLE group achieved at least 60-percent improvement in mMASI score, while only 11.8 percent of the subjects in the placebo group achieved such a result ($p=0.066$). In the PLE group, 37.5 percent of the subjects achieved at least a 40.0-percent improvement in mMASI after only one month of treatment as compared with 17.6 percent of the subjects in the placebo group (not significant).

There was a discrete improvement in the melanin index at the end of the study as compared with baseline for both the placebo and PLE groups (15.1% and 9.7%, respectively), but the difference was not statistically significant. Similarly, the erythema index was slightly reduced in both the placebo and PLE groups at the end of the treatment (1.25% and 6.34%, respectively). Interestingly, at the third visit, the PLE group showed a significant improvement of 6.1 percent ($p\leq 0.01$), while the placebo group exhibited a worsening of 2.5 percent to baseline. The difference was not statistically significant.

MelasQoL scores showed a marked, albeit nonsignificant, improvement throughout the study in both groups. The scores on Day 84 compared to baseline showed that the placebo group experienced an 11.7-percent improvement versus 14.9-percent improvement in the PLE group ($p\leq 0.05$) (Figure 2). The PLE group displayed a four-fold decrease of MelasQoL scores as early as Day 28 as compared to that experienced by the placebo group.

Assessment findings by the investigators based on clinical photograph observation (Figure 3) indicated an improvement at all visits for patients in both groups (PLE: $p\leq 0.01$; placebo: $p\leq 0.01$, respectively). Furthermore, the degree of improvement achieved between the two groups was not statistically different ($p=0.20$). At Day 84, investigators reported 33-percent higher improvement of melasma in the PLE group than that of the placebo group (not significant).

There were no major side effects recorded during the study. Two patients from the

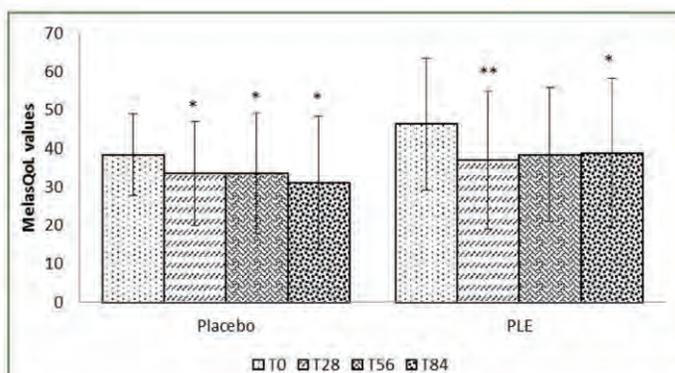


FIGURE 2. Average Melasma Quality of Life questionnaire (MelasQoL) scores achieved by the *Polypodium leucotomos* extract (PLE) and placebo groups at each visit. Statistical significances as compared with at baseline are shown as * $p\leq 0.05$; ** $p\leq 0.01$.

PLE group and one from the placebo group reported mild itching and stinging sensation with use of the prescribed hydroquinone cream. All three patients managed to continue treatment until the completion of the study. No systemic side effects were reported.

DISCUSSION

Oral PLE has been shown to be a promising agent for the treatment of several dermatoses, including melasma.¹¹ It has been available as an oral supplement (Fernblock®, IFC, Madrid, Spain) in Europe since 2001 and in the United States since 2006. The PLE study product is reported to confer photoprotection; prevent against photoaging, photodermatoses, and photocarcinogenesis; and to be used as an adjuvant treatment in photo-aggravated conditions, such as melasma.^{18,19}

A few small clinical trials have been carried out to date on PLE to demonstrate its efficacy in the treatment of melasma. To our knowledge, none have been conducted involving Asian patients. In this prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study, we evaluated the efficacy of oral PLE as an adjunctive treatment for melasma in this population. Overall, our findings indicate that it is an effective coadjuvant treatment for melasma in combination with topical 4% hydroquinone and sunscreen SPF 50. As expected, the PLE and placebo groups experienced improvements of their melasma, as both groups received topical 4%

hydroquinone and sunscreen. However, we found a statistically significant reduction of mMASI and MelasQoL scores in the PLE group compared to those of the placebo group. In our study, subjects in the PLE group experienced significant improvement in mMASI scores from the first month of treatment, indicating that PLE accelerates the pigmentation clearance of melasma compared to those treated with topical 4% hydroquinone and sunscreen alone.

No statistically significant differences in melanin index scores were seen between the PLE and placebo groups. This might be due to limitations of the skin colorimeter in measuring pigmentary changes, by intraindividual variability of the response to treatment among the subjects, and the small cohort of this pilot study. Ahmed et al¹⁹ also failed to find a significant difference in melanin index scores between PLE and placebo groups in a cohort of Hispanic individuals receiving 240mg doses of oral PLE versus placebo three times daily for 12 weeks. However, in our study, both groups exhibited a significant improvement in melanin index scores compared to baseline, specifically a 28.8-percent reduction in the PLE group versus a more modest reduction of 13.8 percent in the placebo group ($p=0.140$), which indicates a clear trend of melasma amelioration by PLE among these patients. Similarly, our global assessment findings indicate greater improvement of melasma in the PLE group.

The reduction of MelasQoL score was four-fold higher at Day 28 in the PLE group versus

ORIGINAL RESEARCH



FIGURE 3. Clinical photographs of the right side of the face of patients from the placebo (A) and *Polygodium leucotomas* extract (PLE) groups (B) at each visit (Day 28 [T28], Day 56 [T56], and on Day 84 [T84])

in the placebo group, although no statistical significance was reached. Accordingly, the investigator global assessment of the photographs demonstrated improvement, though not significant, in both groups, although the PLE group achieved a 33.3-percent higher improvement in mMASI scores compared to placebo group.

The combination of improvement in MASI and MelasQoL scores and in the clinical assessment of photographs suggests that oral PLE can be used as an adjunctive treatment for melasma in combination with topical 4% hydroquinone and sunscreen. Additional research with a larger cohort and/or with a higher dose of PLE might reveal more significant results. It should be stressed that PLE should not be used in place of sun protection measures, including use of topical sunscreen and avoidance of sun exposure during the peak hours of the day. No significant side effects were reported throughout the study, confirming the safety of oral PLE.

Topically and orally administered extracts of PL have shown potential benefits in the treatment of other skin disorders, including photoaging damage resulting from UVB radiation exposure, and also have been shown to lower the incidence of UVB radiation-induced non-malignant melanoma (MM) skin cancers.²³

A recent report indicated that PLE might potentially increase the MED of patients with familial melanoma compared to those with sporadic melanoma. Among patients with familial MM, those exhibiting a mutated CDKN2A and/or polymorphisms in MC1R displayed larger differences in response to treatment with PLE.²⁴ The report also suggested that patients with familial melanoma can benefit from oral PLE, as it has been shown to significantly reduce sensitivity to UVB radiation in terms of increased MED UVB ($p < 0.005$). Oral PLE has also shown promise in significantly reducing UVB radiation effects among patients with sporadic melanoma or dysplastic nevus syndrome,

of whom UV radiation is the primary cause of melanoma genesis. Studies that include long-term follow-up and administration of PLE among patients at high risk for developing melanoma are needed to support these findings.

Additionally, a systemic photoprotective agent, such as PLE, can provide uniform, total body surface protection, which might have an advantage over topical protection.

CONCLUSION

Our results indicate that oral PLE (Fernblock®, IFC, Madrid, Spain) has multiple beneficial properties and a high safety profile and appears to be a useful adjunctive treatment for melasma.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors gratefully acknowledge Dr. Francisca Rius of the University of Málaga in Málaga, Spain, and Ms. Virlyn Tan (NSC) for their assistance with the statistical analysis.

ANEXO 2

¿Cómo introducir NEORETIN® DISCROM CONTROL Ultra Emulsion?



- ▶ Los retinoides pueden provocar irritación tras varios días de uso.
- ▶ Introducción **progresiva según la tolerancia**.
- ▶ **Aplicación nocturna** de una capa fina sobre la piel limpia y seca.

SEMANAS 1 y 2

Utilizar cada
3 noches:
1 noche SÍ
2 noches NO

SEMANAS 3 y 4

Utilizar noches
alternas:
1 noche SÍ
1 noche NO

SEMANA 5 y 6

Utilizar
todas las noches
durante 3 meses

(según la tolerancia)

Si aparece irritación, suspender hasta que remitan los síntomas y reintroducir según el esquema anterior.



cantabria labs
celebrate life

www.cantabrialabs.es

