Sustancias despigmentantes y métodos de aclaramiento del color de la piel

JUAN LEMMEL
Licenciado en Farmacia.



Los despigmentantes o agentes blanqueadores-aclaradores de la piel son productos cosméticos cuya función es corregir algunas de las hiperpigmentaciones cutáneas (manchas cutáneas que aparecen en la piel con el paso del tiempo). En el presente trabajo se aborda el origen de las hiperpigmentaciones, los métodos de aclaramiento del color de la piel y las diferentes sustancias despigmentantes utilizadas.

Las hiperpigmentaciones pueden ser producidas o agravadas por diferentes factores como son tratamientos internos con fotosensibilizantes (sulfas o estrógenos) o externos (rayos Roentgen o ultravioleta, cosméticos). También se han registrado hiperpigmentaciones en casos de trastornos ginecológicos, hipofisarios, tiroideos o suprarrenales, durante o después de la menopausia y en los estados carenciales como hipovitaminosis, ferropenia, e hipoproteinemia. Últimamente se ha observado que la utilización de los anovulatorios, mezclas de estrógenos y progestágenos que condicionan un estado de gestación artificial, provocan también hiperpigmentación. Podemos diferenciar las principales hipercromias del siguiente modo:

– *Efélides, pecas o manchas del verano.* Son manchas pardas que contienen melanina y están localizadas exclusivamente en la piel expuesta al sol. No se suelen apreciar en la pálida piel de invierno, pero vuelven a destacar al empezar

la época de sol abundante. La propensión a su formación está condicionada por la herencia; las personas de piel clara están predestinadas a experimentar ese fenómeno.

– *Nevus o lunares.* Manchas oscuras de la piel congénitas o adquiridas, las cuales aparecen en cualquier región cutánea, no variando con la exposición solar.

– *Melasma.* Consiste en una hiperpigmentación asintomática que se asienta fundamentalmente en la cara. Es frecuente en mujeres de piel morena sin brillo y rara en el hombre. Se inicia o acentúa en verano (zonas soleadas), y se asocia a la menopausia, el uso de anovulatorios, los trastornos hormonales e hipofisarios, y la administración de rayos UV o cosméticos. Nunca va acompañado de eritema, descamación, prurito o atrofia, lo que lo diferencia de otras melanodermias que sobrevienen como secuelas de un grupo de dermopatías alérgicas o inflamatorias. El melasma gravídico se da en el 50-75% de las gestantes debido al aumento de estrógenos y de hormona melanoestimulante.

– *Manchas seniles.* Son muy parecidas a las pecas, pero se diferencian de éstas por su tono de color y porque no se aclaran durante los meses invernales. Las zonas preferidas son la cara y el dorso de las manos. Aparecen también en zonas expuestas a las radiaciones solares.

– *Lentigo o manchas hepáticas*. Se forman como consecuencia de alteraciones en la epidermis y el cutis. No existe relación entre su origen y la exposición solar.

– *Hipercromias por fotosensibilización, dermatitis de Berloque o dermatitis de los prados.* Son dermatitis causadas por el uso de perfumes o aguas de colonia. Los desencadenantes son ciertos ingredientes conocidos como furocumarinas, presentes principalmente en la esencia de bergamota y en otras sustancias de origen vegetal. Se recomienda por precaución evitar los perfumes y colonias antes del baño de sol.

– *Hipercromias por medicamentos.* Por el uso de anovulatorios, psoralenos, sulfonamidas, antidepresivos tricíclicos, diuréticos tiacídicos, antidiabéticos con sulfonilurea, tetraciclinas y edulcorantes artificiales, entre otros.

– *Hipercromias postinflamatorias.* Provocadas por una depilación a la cera, lesiones de acné, herpes, dermatitis atópica y/o quemaduras.

La pigmentación de la piel está producida por unos pigmentos, de los que los más importantes son las melaninas, que son las responsables principales del color de la piel de las diferentes razas.

La formación de melanina o melanogénesis tiene lugar en unas pequeñas estructuras conocidas como melanosomas que se hallan en el interior de los melanocitos, células de la capa basal de la epidermis. La melanogénesis es un proceso complejo y todavía no suficientemente conocido; está regulado por los rayos ultravioleta, por estímulos hormonales y por factores hereditarios.

> Dos de los métodos principales para aclarar el color de la piel por reducción de la pigmentación cutánea son: decolorar la melanina ya formada, y prevenir que se forme nueva melanina

Los resultados de la decoloración de las manchas cutáneas son visibles tras largos períodos de tratamiento y, sobre todo, si se toman adecuadas precauciones de fotoprotección.

Las sustancias despigmentantes frenan o retardan este proceso de melanogénesis o formación de melanina por varias vías o etapas:

– Destrucción selectiva de los melanocitos.

– Inhibición de la formación de melanosomas y alteración en su estructura.

– Inhibición de la biosíntesis de la tirosinasa: bloqueo de los factores que inducen la síntesis de esta oxidasa (ácido láctico y extractos placentarios), inhibición de su actividad enzimática (como es el caso de los extractos vegetales), formación de un sustrato que inhiba la actividad de la actividad tirosinasa e inhibición de la glucosilación (algunos azúcares aminados como la glucosamina o galactosamina).

– Inhibición en la formación de melanina con sustancias reductoras o antioxidantes que reduzcan la dopamina a dopa.

– Interferencia con la transferencia de melanosomas.

– Efecto químico en la melanina o incremento de la degradación de melanosomas en queratinocitos.

– Estimulación de la actividad celular.

– Decoloración de la melanina formada.

Métodos

Dos de los métodos principales para aclarar el color de la piel por reducción de la pigmentación cutánea son: decolorar la melanina ya formada, y prevenir que se forme nueva melanina (se puede inhibir aplicando un agente apropiado).

La piel negra contiene gran cantidad de pigmento de melanina en la capa córnea externa, y ésta puede ser decolorada por oxidación con peróxido de hidrógeno o, con más frecuencia, químicamente reducida a su forma leuco, que es incolora, con hidroquinona.

Inhibidores de la enzima tirosinasa

Fenoles sustituidos

Como por ejemplo el 4-isopropil catecol o la monometil éter de hidroxiquinona, que poseen actividad tóxica sobre los melanocitos. La enzima tirosinasa altera estas moléculas y las convierte en productos tóxicos capaces de destruir los melanocitos. No se recomienda utilizar este tipo de sustancias en los productos cosméticos.

Hidroquinonas

Se utilizan en formulaciones cosméticas, pero a unas dosis no superiores al 2% (concentración limitada por las regulaciones), ya que a concentraciones superiores pueden causar enroje-

cimiento y quemaduras en la piel. La acción decolorante es débil y solamente se pone de manifiesto después de la aplicación durante algunas semanas o incluso meses; desaparece cuando se deja de aplicar el producto. Su mecanismo de acción no está muy bien definido, pero se cree que interfiere en la formación, melanización y degradación de los melanosomas, al tiempo que afecta el metabolismo celular, dañando las membranas lipoproteicas de las organelas citoplasmáticas. Estos productos pueden producir riesgos de irritación cutánea a ciertas dosis, por lo que se recomienda rebajar su concentración e incrementar su actividad con presencia de aditivos también despigmentantes, como es el caso del palmitato de ascorbilo a unas concentraciones de 1-5% o de tetrahidroxibenzofenona al 2%. Se recomienda que todos los productos que llevan derivados de hidroquinona lleven una etiqueta de precaución, por el hecho de que la exposición a la radiación solar puede invertir rápidamente el efecto decolorante. Además, las soluciones se oscurecen al exponerse al aire como consecuencia de la oxidación y tienen que ser debidamente estabilizadas. La oxidación es muy rápida si la solución es alcalina. Se tendrán que estabilizar con productos antioxidantes como ácido ascórbico, ácido cítrico o metabisulfito sódico. Las preparaciones deberán ser preferentemente ligeramente ácidas (pH 4-6) y el equipo de fabricación debería ser de acero inoxidable o vitrificado para evitar la decoloración. Se recomienda minimizar el contacto con el aire.

Las preparaciones de hidroquinona deberán aplicarse 2-3 veces al día durante un período de varios meses, pero debido al uso reiterado o concentraciones excesivamente altas se puede producir irritación local, con lo que se deberá suspender el tratamiento.

No se podrá utilizar en zonas cercanas a mucosas, en heridas ni en zonas eritematosas por la exposición solar. No se deberán usar en niños. Las formas farmacéuticas son soluciones, pomadas, cremas y geles.

Derivados de la hidroquinona

Tales como hidroquinona monometil y monoetil éter, o hidroquinona monobencil éter, pero muchos de ellos están excluidos de las formulaciones cosméticas, ya que pueden ser tóxicos para los melanocitos. La monobenzona (monobencil-eter) de hidroquinona tiene más actividad despigmentadora por uso oral o parenteral.

Composiciones sinérgicas

Contienen mezclas de hidroquinonas, ácidos retinoicos y corticosteroides (p. ej., dexametasona). También existen composiciones con vitamina A, ácido tretionin, hidroquinona y un corticosteroide. Provocan la pérdida total de la melanina de la piel normal negra, siendo altamente beneficiosas en afecciones de hiperpigmentación, especialmente melasma, pecas y exceso de pigmentación después de inflamación.

La piel negra e hiperpigmentada se decolora mucho más rápidamente que la piel blanca, lo que hace a esta composición especialmente útil para el tratamiento de las afecciones de hiperpigmentación.

Catecol y sus derivados

Destruyen las células pigmentadas, pero con un efecto inferior al de la hidroquinona. El agente despigmentan-

te más potente es el 4-isopropil-catecol, pero a concentraciones del 3% o superiores mostró ser irritante para la piel y sensibilizante.

Ácido ascórbico
Su actividad despigmentante es difícil de aprovechar debido a su inestabilidad molecular. Para superar esto se han propuesto numerosos derivados, como es el caso del oleato de ascorbilo, sal magnésica del ácido ascórbico 3-fosfato, ascorbato de metil silanol, ácido tetra acetil glucosaminil ascórbico, complejo tanino/ácido ascórbico, estearato de ascorbilo, ácido etil acetil ascórbico, benzoato de ascorbilo, palmitato de ascorbilo, ácido 3-orto-alquil ascórbico y 2-hexil decanoato de ascorbilo, entre otros. El mecanismo de actuación puede ser debido a la inactivación de la tirosinasa por parte del ácido ascórbico, así como por su capacidad de reducir la dopaquinona hasta dopa, lo cual también dificulta la formación de melanina.

Se emplea a dosis del 2-3%.

La hidroquinona no se podrá utilizar en zonas cercanas a mucosas, en heridas ni en zonas eritematosas por la exposición solar

Ácido azelaico (ácido 1,7-heptanil dicarboxílico) y sus derivados
Se supone que desarrollan una actividad antitirosinasa capaz de impedir la síntesis de melanina. Se los considera responsables de la despigmentación causada por *Pityrosporum*. En farmacia se emplea a concentraciones cercanas al 20%, pero la legislación cosmética solamente permite su empleo en concentraciones inferiores al 10%. Se suele formular con ácido glicólico. Se utilizan sus derivados, como la azeloglicina o betacaroteno, debido a que el ácido azelaico es difícil de incorporar al ser su punto de fusión alto.

Luteolín 7-glucósido
Se obtiene a partir del extracto de *Achillea millefolium.* La dosis recomendada es al 0,8%.

Melatonina
N-acetil-5-metoxi-triptamina.

Panteteína y sus derivados
Existe cierta eficacia dosificado al 1%.

Ácido kójico (5-hidroxi-2-(hidroximetil)-4-pirona y sus derivados
Como el palmitato, que es estable a la luz y al calor, posee un amplio rango de pH y es compatible con los filtros químicos. Su eficacia despigmentante requiere un 2% de concentración.

Inhiben la tirosinasa mediante la quelación del ion cobre de esta enzima. Este compuesto se obtiene y está presente en el líquido fermentado de los hongos *Aspergillus oryzae* y *Penicillium*. En las formulaciones se recomien-

da añadir antioxidantes como ácido ascórbico o metabisulfito de sodio.

Interacción con el cobre del grupo prostético de la tirosinasa

Provoca la inactivación de la enzima. Las sustancias son las siguientes:

– *Mercuriales*. Como mercurio amoniacal, actualmente prohibido en las formulaciones cosméticas debido a sus efectos secundarios tóxicos.

– *Glutation reducido y cisteína*. Poseen un grupo SH reductor que forma complejo con el cobre y también son capaces de reducir la dopaquinona a dopa.

– *Mercaptoaminas (sulfidril aminas)*. Tienen el inconveniente de que huelen muy desagradablemente y casi se excluye su uso cosmético. La molécula más utilizada es el clorhidrato de 2-mercapto etil amina al 5% en ungüentos y cremas, ajustando el pH a 4 y utilizando aditivos para enmascarar el mal olor.

Competidores de la tirosina

– 3-fluor tirosina.
– N-acetil tirosina.
– Fenilalanina.
– N-formil tirosina.
– Amino tirosina.
– Diferentes extractos vegetales que han sido utilizados durante siglos y son útiles para decolorar el tono de la piel quemada por el sol y las pecas, como milenrama (*Achillea millefolium*, cuyo principio activo es la luteolina), styrax benzoin, gayuba (*Arctostaphylus uva ursi*, cuyo principio activo es la arbutina y metilarbutina; se emplean las hojas), *Citrus decumana* o limón (*Citrus limonum*), kiwi (*Actinidia chinensis*), *Foeniculum vulgare*, *Nasturtium officinale*, viola tricolor, morera (*Broussonetia kazinoki*, *B. Papyrifera*, *Morus alba*; el principio activo es el fenilflavonoide kazinol F), regaliz (*Glycyrrhiza glabra*, contiene glabridina, hispaglabridina, isoliquiritina y sus derivados), áloe (*Aloe barbadensis*, que contiene aloesina), acedera (*Rumex occidentalis*, *R. Crispus,* que presenta elevado contenido en vitamina C), romero (*Rosmarinus officinalis*), té verde (*Camellia sinensis*), manzanilla (*Chamomilla recutita*), y combinaciones de varios extractos vegetales, entre otros.

Nuevas moléculas

En los últimos años, gran número de patentes, especialmente japonesas, han defendido nuevas moléculas despigmentantes, tales como:

– 5-farnesil-6-metil resorcinol.
– Ácido elágico al 1%.
– Ácido para amino benceno sulfónico y sus sales alcalinas.
– Ácido cafeico al 2%.
– Mezcla de 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona y ácido graso insaturado.
– Niacinamida.
– Ácido etilen diamino tetra acético (EDTA) entre el 3 y 4,5%.

Conclusión

Como conclusión podríamos decir que se han desarrollado muchas teorías sobre el mecanismo de actuación de las sustancias despigmentantes, pero todavía en la actualidad se está investigando sobre ello, ya que es un campo bastante complejo, con tratamientos de larga duración que no son fáciles de demostrar a corto plazo. □

Bibliografía general

Alcalde MT, Del Pozo A. Despigmentantes (I). OFFARM 2001; 20(10)167-70.

Alcalde MT, Del Pozo A. Despigmentantes (II). OFFARM 2001; 20(11)151-2.

Alcalde MT, Del Pozo A. Despigmentantes (III). OFFARM 2002; 21(1)144-6.

Alía E. Formulario magistral de medicamentos de uso dermatológico. Madrid: Ciencia 3.

Charlet E. Cosmética para farmacéuticos. Zaragoza: Acribia, 1996.

Marks A, Marks O. Información de producto. Cosmetochem International. Steinhausen/Zug (Suiza).

Pons L, Parra JL. Ciencia y cosmética. Bases fisiológicas y criterios prácticos. Madrid: Consejo General de C{OF, 1995.

Viglioglia PA. J Cosmiatría III. Buenos Aires: Rubin Americana de Publicaciones, 1997.

Viglioglia PA. J Cosmiatría III. Buenos Aires: Rubin Americana de Publicaciones, 1991.

Wilkinson JB, Moore JR. Cosmetología de Harry. Madrid: Díaz de Santos, 1990.

Zambrano A, López-Barrantes V. Atlas de dermatología pediátrica. Barcelona: JIMS, 1991