

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA SALESIANA

SEDE QUITO

UNIDAD DE POSGRADOS

MAESTRIA EN CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS COSMÉTICAS

Tesis previa la obtención del Título de: MAGÍSTER EN CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS
COSMÉTICAS

TEMA:

“DETERMINACION DE LA EFICACIA DESPIGMENTANTE DE DOS PRODUCTOS
COSMÉTICOS ELABORADOS UNO CON ARBUTINA Y EL OTRO CON UNA
COMBINACIÓN DE ARBUTINA Y *Pteris sterna*, EN PACIENTES CON MELASMA
DE LA FUNDACION ECUATORIANA DE LA PSORIASIS, QUITO”

Autora:

MYRIAN ENRÍQUEZ NÚÑEZ

Directora:

Dra. CECILIA CAÑARTE. Msc.

Quito, abril 2015

DECLARATORIA DE RESPONSABILIDAD

El presente trabajo de investigación ha sido desarrollado íntegramente por la autora. Los conceptos desarrollados, análisis realizados, las conclusiones y recomendaciones del presente trabajo, son de exclusiva responsabilidad de la autora Myrian J. Enríquez Núñez.

Quito, abril del 2015

(f) _____
Myrian Jeannet Enríquez Núñez

DEDICATORIA

A mi madre que con su ejemplo, me guiado en la vida para culminar con las objetivos propuestos.

A mi esposo Edgar por su paciencia, a mis hijos Edgar, Alberto y Daniel porque con su buen proceder han permitido que logre sin preocupaciones alcanzar la meta esperada.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a nuestro Creador porque me ha dado la vida, la salud, el discernimiento para lograr los objetivos en el camino recorrido.

A la Universidad Politécnica Salesiana que a través de su personal profesional han permitido el desarrollo de esta maestría, organizadores, personal de apoyo y todos quienes colaboraron para que pueda llevarse a cabalidad la consecución de la maestría.

A la Dra. Cecilia Cañarte M., directora de tesis por su gran corazón y disposición para dirigir y colaborar en el presente trabajo. Por su aporte en la investigación, por la atención a cada uno de las personas voluntarias y el seguimiento de cada uno, en su consulta particular.

A la Dra. María Elena Maldonado, coordinadora de la maestría quién ha estado alentándonos en cada momento para culminar con nuestra graduación.

Un agradecimiento especial a todas las personas voluntarias que dieron su tiempo y permitieron culminar con la evaluación y obtener los resultados de la tesis.

INDICE GENERAL

ABREVIATURAS	xii
GLOSARIO	xiv
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
CAPÍTULO I.....	3
INTRODUCCIÓN.....	3
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
1.2. TEMA DE INVESTIGACIÓN	4
1.3. JUSTIFICACIÓN.....	4
1.4. OBJETIVOS.....	6
1.4.1. Objetivo General	6
1.4.2. Objetivos específicos:.....	6
1.5. HIPOTESIS	6
CAPÍTULO II.....	7
MARCO TEÓRICO	7
2.1. LA PIEL HUMANA	7
2.1.1. Funciones de la piel.....	8
2.1.2. Efectos del sol sobre la piel.....	9
2.2. COLORACION DE LA PIEL.....	10
2.3. MELANOGÉNESIS	11
2.3.1. Melanocitos	12
2.3.2. Melanina.....	13
2.3.3. Factores de regulación de la melanogénesis.....	13
2.4. MELASMA	14
2.4.1. Patogénesis del melasma	15
2.4.2. Caracterización del melasma.....	16
2.4.3. Tratamiento del melasma	16
2.4.3.1. Protección solar	16
2.4.3.2. Tratamiento con láser.....	18
2.4.3.3. Los tratamientos farmacológicos y cosméticos.....	19
2.5. LOS AGENTES BLANQUEADORES DE LA PIEL Y SU MECANISMO DE ACCIÓN	21
2.5.1. Hidroquinona.....	22
2.5.2. Arbutina.....	23

2.5.3.	<i>Pteria sterna</i> (Concha nácar)	25
2.6.	MÉTODOS ESTANDARIZADOS PARA LA MEDICIÓN DE LA PIGMENTACIÓN DE LA PIEL	26
2.6.1.	Mediciones de la melanina	28
2.6.1.1.	Mexameter® MX18	28
2.7.	LOS COSMÉTICOS	33
2.7.1.	Forma cosmética.....	33
2.7.1.1.	Las emulsiones	34
2.7.2.	Productos cosméticos funcionales.....	36
2.7.2.1.	Principios activos	36
2.7.3.	Producto cosmético aclarante o despigmentante.....	36
2.7.4.	Control de calidad productos cosméticos.....	38
2.7.4.1.	Evaluación sensorial u organoléptica.....	39
2.7.4.2.	Análisis Microbiológico	40
2.7.4.2.1.	Coliformes totales	40
2.7.4.2.2.	Hongos y levaduras.....	41
2.7.4.2.3.	Bacterias aerobias	41
2.7.5.	Estabilidad.....	42
2.7.6.	Valoración de la eficacia	43
2.7.6.1.	Evaluación instrumental de eficacia en seres humanos usando técnicas no invasivas	44
	CAPÍTULO III	46
	MARCO METODOLÓGICO	46
3.1.	EVALUACIÓN DEL GRADO DE INCIDENCIA DE MELASMA EN LOS PACIENTES DE LA FEPSO	46
3.2.	DESARROLLO DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES.....	46
3.2.1.	Formulación cuantitativa de la Crema Base:.....	47
3.2.2.	Elaboración de la emulsión o crema base:	48
3.2.2.1.	Materiales y equipos.....	49
3.2.2.2.	Preparación de la emulsión.....	49
3.2.2.3.	Adición de Las sustancias funcionales:.....	49
3.2.2.4.	Envase y empaque:.....	50
3.2.3.	Control de calidad del producto terminado.	50
3.2.3.1.	Análisis organolépticos:	51
3.2.3.2.	Análisis Físico-químicos	51
3.2.3.3.	Análisis Microbiológico	51

3.2.3.3.1. Para aerobios totales, coliformes totales y mohos y levaduras	52
3.2.3.3.2. Identificación de Bacterias Patógenas.....	53
3.2.4. Análisis de estabilidad de los productos terminados.....	53
3.2.4.1. Pruebas Físico-Químicas:.....	54
3.2.4.2. Pruebas Microbiológicas:	54
3.2.4.3. Determinación de la estabilidad:	54
3.2.4.3.1. Estabilidad acelerada:	54
3.3. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LOS PRODUCTOS DESPIGMENTANTES O ACLARADOR DE LOS PRODUCTOS EN ESTUDIO	55
3.3.1. Diseño Experimental de la Evaluación de la Eficacia:.....	55
3.3.2. Universo de pacientes voluntarios:.....	56
3.3.2.1. Descripción de la muestra:	56
3.3.2.2. Criterios de inclusión:	56
3.3.2.3. Criterios de Exclusión	56
3.3.2.4. Grupos y tratamiento:.....	57
3.3.3. Condiciones experimentales de aplicación y pauta terapéutica	58
3.3.3.1. Control del cumplimiento del protocolo de aplicación	59
3.3.4. Evaluación de la eficacia	60
3.3.4.1. Principio	60
3.3.4.2. Equipo.	60
3.3.5. Evaluación clínica dermatológica	60
3.4. TRATAMIENTO DE LOS DATOS Y RESULTADOS	61
3.4.1. El porcentaje de voluntarios “reactivos”	62
3.4.2. El porcentaje medio de despigmentación de la piel debido al efecto del producto	62
3.4.3. Los resultados del análisis estadístico de los datos	62
CAPÍTULO IV	63
RESULTADOS	63
4.1. RESULTADOS DEL GRADO DE INCIDENCIA DE MELASMA EN LOS PACIENTES DE LA FEPSO.	63
4.1.1. Control de calidad de Las Cremas elaboradas.....	64
4.1.1.1. Determinación de los parámetros organolépticos y físico-químicos:	64
4.1.1.2. Determinación Microbiológica de las cremas:.....	65
4.2. ESTABILIDAD.....	66
4.2.1. Estabilidad Acelerada:.....	66

4.2.1.1.	Resultados de los parámetros organolépticos y físico- químicos de las cremas despigmentantes.	66
4.2.1.2.	Resultado de los parámetros microbiológicos.	68
4.3.	RESULTADOS DE LA EVALUACION DE LA EFICACIA DE LAS CREMAS DESPIGMENTANTES	68
4.3.1.	Resultados de la Evaluación clínica dermatológica	69
4.3.2.	Resultados del tratamiento de datos	70
4.3.3.	El porcentaje de voluntarios “reactivos”:.....	72
4.3.4.	El porcentaje medio de despigmentación de la piel debido al efecto de los productos:.....	72
4.3.5.	Resultados del análisis estadístico de los datos:.....	72
4.3.5.1.	Prueba de normalidad de los datos (porcentajes)	73
4.3.5.2.	Análisis Estadísticos Descriptivos.....	74
4.3.5.3.	ANOVA de un factor	75
4.3.5.4.	Pruebas post hoc (Prueba de significación de Tukey al 0.05).....	76
4.3.6.	Gráfico del efecto despigmentante de cada producto en relación al tiempo:	76
4.3.7.	Comportamiento del efecto despigmentante de cada producto.-	77
	CAPÍTULO V	79
	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	79
5.1.	CONCLUSIONES	79
5.2.	RECOMENDACIONES	81
	BIBLIOGRAFIA	82
	ANEXOS	88

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Efectos biológicos del espectro UV	10
Tabla 2. Características de los filtros UV	18
Tabla 3. Moléculas activas en cosméticos aclarantes.....	37
Tabla 4. Características principales que se valoran en el control de calidad de las emulsiones	39
Tabla 5. Formulación cuali-cuantitativa de la crema base	48
Tabla 6. Materiales y equipos para la elaboración de la crema base.....	49
Tabla 7. Distribución de los grupos de tratamiento.....	57
Tabla 8. Distribución de los grupos de tratamiento en función del sexo y la edad.....	58
Tabla 9. Resultados de las propiedades organolépticas y físico químicas de las cremas despigmentantes	64
Tabla 10. Resultado del análisis microbiológico de las cremas despigmentantes.....	65
Tabla 11. Resultado del análisis microorganismos patógenos de las cremas despigmentantes	65
Tabla 12. Resultado de la estabilidad de los parámetros organolépticos y físico-químicos de las cremas depigmentantes.....	67
Tabla 13. Resultado del analisis microbiológico en el estudio de la estabilidad de las cremas despigmentantes	68
Tabla 14. Cumplimiento de los sujetos voluntarios	69
Tabla 15. Valores de la evaluación clínica dermatológica por voluntario	70
Tabla 16. Resultados de las variaciones del índice de melanina a d_0 y a d_f por voluntario	70
Tabla 17. Grupos de voluntarios por tipos de crema.....	73
Tabla 18. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra	73
Tabla 19. Porcentaje de despigmentación	74
Tabla 20. Datos de anova de un factor	75
Tabla 21. Prueba de Tukey ^B Porcentaje de despigmentación	76
Tabla 22. Porcentaje de variación de la despigmentación Periodo por periodo de cada crema	77
Tabla 23. Comportamiento de la despigmentación de las cremas despigmentantes.....	78
Tabla 24. Porcentaje de despigmentación a d_{15} de las cremas despigmentantes.....	78

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura de la piel.....	7
Figura 2. Histología de la dermis-epidermis	8
Figura 3. Vías de la síntesis de la melanina.....	12
Figura 4. Longitudes de onda de la radiación solar	17
Figura 5. Hidroquinona	22
Figura 6. Arbutina	23
Figura 7. Pteria sterna (Concha Nácar)	25
Figura 8. Vista general de un prototipo de microscopio confocal.....	28
Figura 9. Sonda MX 18	28
Figura 10. Sistema MPA 580	29
Figura 11. Principio de la medición.....	30
Figura 12. Visualización de los resultados de las mediciones de IM en el dial	31
Figura 13. Principio de la medición.....	32
Figura 14. Estadísticas de consulta en la fepto año 2004.....	63
Figura 15. Estadísticas de consulta en la FEPTO año 2014	63
Figura 16. Distribución normal de los valores obtenidos de IM	74
Figura 17. Porcentaje de despigmentación	75
Figura 18. Efectividad de cada crema despigmentante	77
Figura 19. Comportamiento del efecto despigmentante de cada crema	78

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Hoja de análisis de la arbutina	88
Anexo 2. Elaboración de los productos despigmentantes	89
Anexo 3. Control de calidad	90
Anexo 4. Control de calidad	91
Anexo 5. Codificación y elaboración del kit.	93
Anexo 6. Convocatoria de voluntarios para la investigación del presente estudio	94
Anexo 7. Hoja de información al participante.....	95
Anexo 8. Consentimiento del participante voluntario	97
Anexo 9. Expediente clínico del paciente	98
Anexo 10. Hoja de cuestionario al participante.....	101
Anexo 11. Determinación de la eficacia - Medición de la melanina.....	102
Anexo 12. Valores del índice de melanina por paciente obtenidos con el mexameter [®] mx18.	103
Anexo 13. Resultados después del tratamiento	104

ABREVIATURAS

AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AHA	Alfa hidroxiácidos
ANOVA	Análisis de la Varianza
BPC	Buenas Prácticas Clínicas
BPC	Buenas Prácticas Clínicas
CAN	Comunidad Andina de Naciones
CAS	No Chemical abstract
CIE	Clasificación Internacional de las Enfermedades
CIVABI	Centro de Investigación de la Valoración de la Biodiversidad
CTFA	Asociación de Cosméticos, artículos de tocador y Fragancias (Europa)
ECVAM	Centro Europeo para la Validación de Métodos Alternativos a la experimentación animal.
EMMCO	Grupo Europeo para las mediciones de eficacia en cosméticos y otros productos de uso tópico
FDA	Food and Drug Administration
FEPSO	Fundación Ecuatoriana de la Psoriasis
FPS	Factor de protección solar
ICH	Conferencia Internacional de Armonización.
INCI	International Nomenclature of cosmetic ingredients
INCI	Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos (Colombia)

IPCC	International Pigment Cell Conference
OMS	Organización Mundial de la Salud
RD	Real Decreto
ROS	Especies Reactivas de oxígeno por sus siglas en inglés ROS

GLOSARIO

Ensayo clínico: Un ensayo clínico es un estudio sistemático, que sigue en un todo las pautas del método científico en seres humanos voluntarios, realizado con medicamentos y/o especialidades medicinales. Tiene como objetivo descubrir o verificar los efectos y/o identificar las reacciones adversas del producto de investigación y/o estudiar la farmacocinética de los principios activos, con el objetivo de establecer su eficacia y seguridad.

Consentimiento informado: El Consentimiento Informado es un proceso mediante el cual un sujeto confirma voluntariamente su deseo de participar en un estudio en particular después de haber sido informado sobre todos los aspectos de éste que sean relevantes para que tome la decisión de participar. El consentimiento informado se documenta por medio de un formulario de consentimiento informado escrito, firmado y fechado.

Antioxidante: agente que retarda el deterioro oxidativo de sustancias sensibles a la acción del oxígeno como: aceites, grasas, vitaminas, esencias y colorantes. Actúan directamente en la sustancia o en el medio.

Compatibilidad: característica indicativa de las eventuales interacciones entre la formulación y el material de acondicionamiento, determinando si los atributos del producto son mantenidos dentro de las especificaciones iniciales y sin comprometimiento del desempeño del producto

Eficacia: calidad o propiedad que produce el efecto deseado cuando evaluado en parte (muestra) o en un todo.

Funcionalidad: se refiere a los atributos del producto (en la formulación o en el embalaje) que deben ser mantenidos sin alteraciones cuanto a la finalidad propuesta.

Ingrediente/componente: sustancia química empleada en la elaboración de productos Cosméticos.

RESUMEN

El melasma constituye una preocupación estética de primer orden en una sociedad en la que la belleza ocupa un lugar prominente, tanto desde un punto de vista personal como social, esto pone de relieve la absoluta necesidad de contar con unas terapias eficaces contra esas lesiones que afectan significativamente a la calidad de vida de las personas.

El agente más eficaz de aclaramiento, actualmente conocido, es la hidroquinona; sin embargo, este principio activo se ha convertido en algo polémico, se ha prohibido en Europa y el Oriente y la prohibición se encuentra en estudio en los Estados Unidos. Esto ha estimulado la investigación de agentes alternativos para inhibir la pigmentación de la piel tales como el uso de alfa-hidroxiácidos, retinoides, arbutina, extractos vegetales, etc. En este contexto el objetivo de este trabajo de investigación se centró en formular y determinar la eficacia de un producto cosmético elaborado con arbutina y *Pteria sterna* (concha nácar) y compararlo con otro producto elaborado a base de sólo arbutina.

Como indicador de aclaramiento de la piel del rostro se midió el índice de melanina, utilizando el Mexameter[®] MX18. La investigación doble ciego, fue realizada con un grupo de 60 sujetos voluntarios comprendidos entre los 25 a 65 años de edad sin diferenciación de sexo, quienes se aplicaron las distintas formulaciones, se realizó el seguimiento del tratamiento durante 3 meses, las mediciones se realizaron en tiempo inicial y luego cada 15 días para verificar el desempeño de los productos cosméticos despigmentantes.

Con la crema de concha nácar se obtuvo una despigmentación del 10%, la crema de arbutina llegó a despigmentar las manchas del melasma hasta un promedio del 16.0% y la crema de la combinación de concha nácar más arbutina logró despigmentar un 26.3%, lo cual nos indica que existe un efecto sinérgico entre arbutina y concha nácar. Podría constituir una alternativa al uso de hidroquinona que tantos efectos secundarios provoca por abuso de su aplicación en la piel.

Palabras clave: melasma, arbutina, concha nácar, índice de melanina, despigmentación.

ABSTRACT

Melasma is an aesthetic concern of the first order in a society where beauty prominently, both from a personal point of view as social, this highlights the absolute need for some effective therapies against these lesions affecting significantly to the quality of life of individuals.

The most effective clearing agent, currently known, is hydroquinone; however, this active ingredient has become somewhat controversial, has been banned in Europe and the Orient and the ban is being studied in the United States. This has stimulated the search for alternative agents for inhibiting skin pigmentation such as the use of alpha hydroxy acids, retinoids, arbutin, plant extracts, etc. In this context, the objective of this research is focused on developing and determining the effectiveness of a cosmetic product made with arbutin and *Pteria sterna* (pearl shell) and compare it with another product made from only arbutin.

As an indicator of clearance of facial skin melanin index measured using the Mexameter® MX18. The double-blind investigation was conducted with a group of 60 volunteer subjects between the ages of 25-65 years without sex differentiation, who the different formulations were applied, monitoring the treatment period lasted three months, measurements were performed in initial time and then every 15 days to verify the performance of cosmetic products depigmentation.

With the cream of pearl shell depigmentation of 10% was obtained, the cream of arbutin reached depigmented spots melasma to an average of 16.0% and cream combination of shell nacre more arbutin managed depigmented 26.3%, which indicates that there is a synergistic effect between arbutin and mother of pearl. It could be an alternative to the use of hydroquinone causes many side effects for abusing its application to the skin.

Keywords: melasma, arbutin, pearl shell, melanin index, depigmentation.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La apariencia de la piel siempre ha tenido un impacto importante en la autoestima de las personas, muchas veces ha influenciado en su bienestar y sus relaciones sociales. Desde la antigüedad, la belleza fue un signo de distinción de la nobleza donde destacaba la piel blanca. Actualmente, parece que la preocupación por nuestro aspecto externo es mucho mayor, es una tendencia social que condiciona a la población a utilizar productos cosméticos de todo tipo. Gran parte de culpa la tiene la industria de cosméticos que a través de las actividades del marketing transmite la imagen de piel joven, saludable y libre de patologías en especial las manchas, constituyendo este conjunto un sinónimo de belleza.

El problema estético por manchas oscuras (melasma) que aparecen en el rostro por diferentes causas es evidente y resulta ser la tercera causa de consultas de pacientes que asisten a la “Fundación Ecuatoriana de la Psoriasis” de la ciudad de Quito (Cañarte, 2014, com. pers.). Por lo tanto, se recurren a varios métodos y tratamientos para aclarar la piel y uno de ellos es la aplicación tópica de productos despigmentantes.

En el mercado local existen numerosos productos destinados a tratar problemas de hiperpigmentación en el rostro, los productos de marca son costosos y existen otros de elaboración popular a base de hidroquinona. En el presente trabajo de investigación se va a evaluar la eficacia de un producto cosmético que contiene arbutina vs. un producto cosmético que contiene dos principios activos la arbutina y el polvo de la concha de la *Pteria sterna*, *Pinnidae* (concha nácar).

La aplicación de hidroquinona como agente aclarador de la piel en productos cosméticos, fue derogada por la Comisión Europea (24a adaptación al progreso técnico de los anexos de la Directiva del Consejo 76/768/CEE) mediante la cual los productos cosméticos que contengan hidroquinona, no estará disponible para el consumidor a partir del 31 octubre del 2000. Se han observado efectos secundarios adversos tras el uso prolongado de la hidroquinona, en particular, la alta prevalencia de alteraciones de la piel como la ocronosis exógena (Fitzpatrick, 2009).

Han surgido formulaciones cosméticas en Europa a base de sustancias activas alternativas de origen asiático, entre ellas una inhibidora de la tirosinasa que interfiere con la biosíntesis de melanina, la 4-hidroxifenil-beta-D-glucopiranosido o arbutina. Es un componente para aclarar la piel que se encuentra en el listado de principios activos de productos cosméticos aceptados por el Comité de Expertos (Comité de Salud Pública) del Consejo de Europa (Masse et al. 2001).

1.2. TEMA DE INVESTIGACIÓN

El tema de investigación está directamente relacionado con la experiencia del autor en el campo de la elaboración de fórmulas magistrales destinadas al mejoramiento de las patologías de la piel, por ello, se ha decidido realizar un estudio comparativo de la eficacia entre un producto cosmético despigmentante teniendo como principio activo la arbutina con respecto de otro cuya fórmula se desarrollará con dos principios activos: arbutina y *Pteria sterna* (concha nácar) que están destinados por vía tópica a tratar los problemas de hiperpigmentación en pacientes que padecen de melasma y que son atendidos en las consultas dermatológicas de la Fundación Ecuatoriana de la Psoriasis (FEPSO).

La idea es desarrollar un producto seguro, efectivo y económico como fórmula magistral y que tenga la misma efectividad despigmentante de otros activos cosméticos ya probados, sin los efectos adversos de la hidroquinona, que la gente de menores recursos tenga acceso a un producto para tratar su problema cosmético por el cual acudió a la consulta dermatológica.

1.3. JUSTIFICACIÓN

Resulta interesante realizar un trabajo de investigación sobre la eficacia de productos destinados a disminuir el melasma por las siguientes razones:

Cada vez son más frecuentes las consultas relacionadas con trastornos de hiperpigmentación cutánea, lo cual constituye un problema estético. En Europa se estima que más del 90% de las personas caucásicas mayores de 50 años presenta manchas cutáneas, siendo éstas el tercer motivo de consulta más frecuente a nivel dermo-estético, luego de las arrugas y la flaccidez (Alonso, 2007). A nivel de Latinoamérica desconocemos la situación, en el Ecuador como se indicó en el planteamiento del problema constituye la tercera causa de consulta dermatológica en la FEPSO y se encuentra dentro de las primeras 10 causas de consultas en los Hospitales y consultas privadas dermatológicas (Cañarte, 2014, com. pers.).

El proceso de melanogénesis se vincula a la actividad de los rayos ultravioletas (UV), influjos hormonales y factores hereditarios (Zouboulis, 2007, citado por Gilbro y Olsson, 2010). Existen estudios de aumento de melanogénesis relacionados con procesos hormonales, tal como sucede durante el embarazo, el 90% de las mujeres presentan aumento de la pigmentación; y afecta con mayor frecuencia a personas con piel más oscura (tipos IV, V o VI) (Wolff et al., 2007). Un estudio del año 2001 reveló que el 63% de las manchas cutáneas tienen su origen en la exposición solar, mientras que un 13% está relacionado con procesos propios del envejecimiento cutáneo (Alonso, 2007). De ahí que los tratamientos están dirigidos a inhibir o bloquear los procesos de formación de pigmento por medio de distintos mecanismos de acción.

El segundo argumento lo constituye el gasto económico que implica el tratamiento cosmético de este tipo de patologías, la mayoría resulta ser alto y de riesgo, motivo por el cual es necesario investigar cual producto es el más eficaz y más seguro para ser aplicado en el rostro del paciente con melasma, y mejor aún sí es económicamente accesible.

Consideramos que a la Fundación Ecuatoriana de la Psoriasis acuden en su mayoría personas de escasos recursos económicos y probablemente en su mayoría son personas que pasan muchos horas del día expuestas a la radiación solar cuya ocupación así los obliga: vendedores ambulantes, choferes de taxis, policías, militares, deportistas, albañiles, personal de salud que trabaja expuestas a mucha luz artificial, quienes buscan mejorar su apariencia con productos de menor costo y de igual o mayor eficacia,

En este proyecto de investigación se trata de desarrollar una fórmula que tenga la misma o mayor eficacia que los productos que actualmente se ofertan en el mercado, sin los efectos adversos y a un costo accesible para los pacientes de la fundación y para toda la población que desee tener acceso a un tratamiento despigmentante.

El presente trabajo puede también ser de utilidad para los profesionales que deseen información para aplicar en algún campo de investigación relacionada con los productos aclaradores de la piel.

1.4. OBJETIVOS

1.4.1. Objetivo General

Determinar la eficacia despigmentante de dos productos cosméticos elaborados uno con arbutina y otro con una combinación de arbutina y polvo de *Pteria sterna* (cóncha nácar) en los pacientes que presentan melasma de la Fundación Ecuatoriana de la Psoriasis en la ciudad de Quito.

1.4.2. Objetivos específicos:

- Evaluar el grado de incidencia de melasma en los pacientes de la FEPSO.
- Elaborar dos prototipos de despigmentantes cosméticos con arbutina y arbutina-*Pteria sterna* para la evaluación de su eficacia.
- Familiarizarse con la operatividad del equipo de medición Mexameter[®]MX18 en la medición de la pigmentación de la piel.
- Cuantificar la eficacia de los dos prototipos despigmentantes cosméticos con el uso de técnicas biofísicas no invasivas y con la participación de pacientes voluntarios. Análisis estadístico de los resultados.

1.5. HIPOTESIS

H_{A1}: Los pacientes de la FEPSO que presentan melasma, mejorarán su apariencia facial notablemente al tratarse con la fórmula que contienen arbutina más concha nácar por el efecto sinérgico que éstos pueden presentar.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. LA PIEL HUMANA

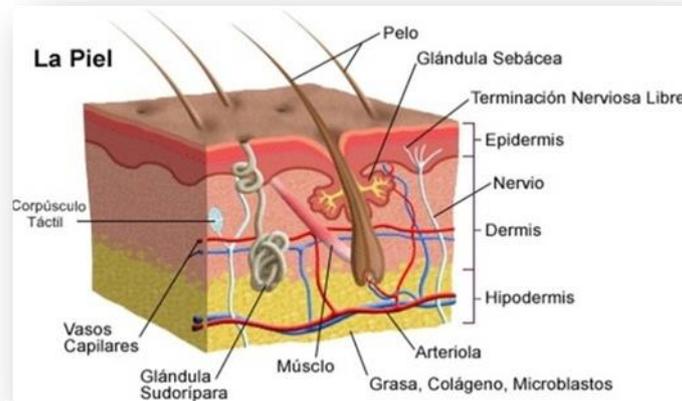


Figura 1. Estructura de la piel

Fuente: <http://biopsicosalud4.webnode.com.ve/biologia/estructuras-receptoras/la-piel/>

Elaboración: Biopsicosalud, 2013

Según Samson *et al.* (2009), la piel constituye una sexta parte del peso total del cuerpo y es el órgano endócrino más grande del cuerpo. Su apariencia está determinada por su coloración y por el relieve de la misma. Está constituida por 3 estratos: la epidermis, la dermis e hipodermis cada uno conformado de numerosos componentes que dan complejidad a la piel (Wilkinson y Moore, 1990).

La dermis es muy importante dermo-estéticamente porque define el aspecto macroscópico de la piel humana, porque aquí se juegan cambios significativos durante el envejecimiento intrínseco y el extrínseco inducido. Los vasos sanguíneos de la piel se encuentran en la dermis y en la grasa subcutánea, mientras que la epidermis no tiene suministro de sangre (Kerscher, 2004).

Bajo la dermis está la hipodermis la capa más profunda de la piel, que consiste en tejido adiposo dividido por tejido conectivo laxo. Estéticamente esta capa de la piel es importante, es el sitio donde se reduce o redistribuye el tejido adiposo subcutáneo, que representa una parte significativa de la apariencia típica de las personas mayores (Kerscher, 2004).

2.1.1. Funciones de la piel

La piel presenta un área de 1.5 a 2 m en la cual cumple múltiples funciones, la percepción de las sensaciones (tacto, temperatura, dolor y picazón); proporciona una eficaz barrera física, química, biológica e inmunológica. La piel humana es abundante en terminaciones nerviosas sensoriales, en gran parte ubicadas en la epidermis. Las fibras aferentes absorben sensaciones físicas como la presión, vibración, dolor, calor o frío y luego las señales se dirigen al sistema nervioso central (Gamarra, 2006).

Protege por su resistencia a la tracción, elasticidad y extensibilidad de las influencias mecánicas tales como fuerzas de fricción, presión gracias a la dermis un tejido altamente elástico y resistente a la rotura que cubre en profundidad a la grasa subcutánea y se compone principalmente de células del tejido conectivo los fibrocitos y de fibras de este tejido el colágeno y la elastina, que están incrustados en una sustancia de tipo gel la sustancia fundamental. La resistencia mecánica de cizallamiento se da por la forma estructural de células y tejidos en la unión epidermo-dérmica a manera de dientes de sierra además sirve como reserva para la expansión. Estos salientes en la dermis se denominan papilas dérmicas. El tejido graso del subcutis también desempeña un papel como un mortiguador mecánico y como reserva de energía del cuerpo (Gamarra, 2006).

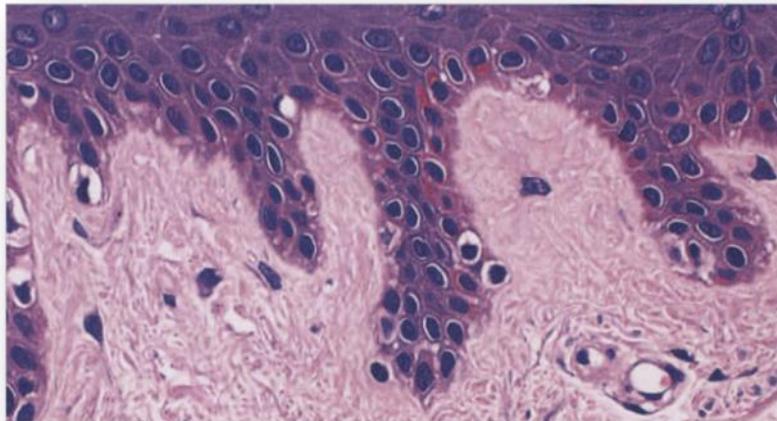


Figura 2. Histología de la dermis-epidermis

Fuente: Funktionen und Aufbau der Haut. DermatoKosmetik

Elaboración: M. Kerscher, 2004

A través de diversos lípidos y enzimas protege contra daños químicos, efectos del calor, frío, la radiación y gérmenes patógenos. El estrato córneo, células de la epidermis y la película de lípidos de la piel producidos por las glándulas sebáceas mantienen la capacidad tampón

del manto ácido. El pH ácido proporciona un entorno de malas condiciones de vida y propagación para la flora bacteriana patógena y/ transitoria, mientras que la piel proporciona buenas condiciones para la flora residente. Esta simbiosis entre flora y diversos factores inmunológicos es el más importante mecanismo de defensa biológica e inmunológica contra influencias ambientales infecciosas (Wilkinson y Moore, 1990).

Como respuesta a la exposición de la radiación UV la piel se protege mediante diversos mecanismos intrínsecos tales como el engrosamiento del estrato córneo, induce a los melanocitos a producir melanina con oscurecimiento visible de la piel, aumento de la reparación de ADN después de daño genético e inducción de su capacidad antioxidante intracelular. Ante la exposición a la radiación solar la piel se protege de la evaporación y la deshidratación (Cuevas, 2001).

2.1.2. Efectos del sol sobre la piel

El espectro ultravioleta de la luz solar despliega múltiples efectos adversos sobre la piel humana. Los efectos agudos de la exposición excesiva UV incluyen dermatitis solar e inmunosupresión, efectos crónicos para el desarrollo de lesiones precancerosas (queratosis actínica) y tumores malignos (carcinoma de células basales) y envejecimiento prematuro. El envejecimiento de la piel inducida por UV es una consecuencia de la exposición cutánea acumulativa a la radiación UV (Cuevas, 2001).

La radiación UVC de onda corta está actualmente absorbida en gran parte por la atmósfera (especialmente la estratosfera a 15-50 km de altitud) y por lo tanto no es relevante para la superficie de la tierra. La radiación UVB (280-320 nm), a pesar de la alta energía sólo tiene una pequeña profundidad de penetración (ejerce su efecto principal en la epidermis). Sus efectos biológicos se producen después de 12 a 24 h, provoca eritema mediado por la síntesis de prostaglandina en los queratinocitos, y una evolución de pigmentación después de 48 a 72 h de exposición (Gamarra, 2006)

La UVA constituye más del 95% de la luz UV del sol, debido a este alto porcentaje, UVA también puede ser responsable de hasta el 15% de la reacción eritematosa al mediodía. UVA causa (temprana y tardía) la pigmentación de la piel. Tiene una mayor profundidad de penetración que UVB, alcanza hasta la dermis es la razón por la cual induce envejecimiento prematuro de la piel. La irradiación UV aguda y crónica puede conducir a una mayor

reducción de los sistemas antioxidantes de la piel con daño oxidativo posterior de varias estructuras celulares tales como la oxidación de las proteínas (Gamarra, 2006).

El bronceado inducido por los UVA parece ser el resultado de una foto oxidación de la melanina y de sus precursores, mientras que los UVB estimulan la síntesis de melanina y proporcionan una pigmentación fotoprotectora (Montaidié, et al. 2014).

Tabla 1.
Efectos biológicos del espectro UV

	UVA	UVB	UVC
Longitud de onda	Onda larga 320 – 400 nm	Onda media 280 – 320 nm	Onda corta 200 - 280
Energía	Comparativamente baja energía De 500 a 1000 veces menos eritema que UVB	Energía superior que UVA Más eritema Dermatitis solar	De alta energía
Profundidad de penetración	Penetración alta > 50% penetra en la dermis Atraviesa el cristal de la ventana.	Penetración baja En su mayoría su penetración se realiza sólo en la dermis Se filtra por el vidrio de la ventana.	Menor penetración Se filtra en la atmósfera. Por lo general no es relevante en la superficie de la tierra. > 80% penetra sólo hasta el estrato córneo.
Efectos biológicos	Pigmentación grisácea Inmediata después de los 20 min Tardía después de las 24 horas. Después de dosis muy altas se presenta eritema (6-15 horas). Causa principal del envejecimiento prematuro de la piel. Participación en la carcinogénesis de la piel	Pigmentación marrón después de 24 horas. Eritema después de las 8 horas. Máximo después de 24 horas. Participación en la carcinogénesis de la piel	Fuertemente eritematosa. Altísimo potencial de daño biológico, probablemente porque la máxima longitud de onda de absorción de los ácidos nucleicos ocurre a 256 nm.

Fuente: Pathogenetische Faktoren der Hautalterung. DermatoKosmetik

Elaboración: M. Kersch, 2004

2.2. COLORACION DE LA PIEL

La coloración de la piel humana se determina por sólo cuatro pigmentos principales: carotenoides que son de origen exógeno y proporcionan el color amarillo de la piel, de forma endógena la melanina que es de color marrón, la hemoglobina oxigenada da el color rojo y la hemoglobina reducida da el color rojo azulado en los capilares y las vénulas de la dermis,

siendo los principales determinantes del color de la piel de los individuos los cromóforos melanina y hemoglobina y la melanina con el papel principal (Jimbow et Quevedo, 1976).

Por lo tanto, la producción y la transferencia del pigmento melanina en la piel, determina su color intrínseco, los responsables son los melanocitos, células dendríticas de origen neuroectodérmico que se encuentran en la capa basal de la epidermis. Se destacan con sus procesos celulares por el que embalan el pigmento en melanosomas que se propagan a células adyacentes de las capas de Malpighi con aproximadamente 30 queratinocitos ("unidad epidérmico") (Kerscher, 2004).

Los individuos con diferentes fototipo no difieren en el número de melanocitos, pero sí por la cantidad de melanina, la relación de los dos subtipos (eumelanina y feomelanina), así como el número, tamaño y forma de sus melanosomas.

La transferencia de pigmentos (melanosomas), por las dendritas melanocíticas a los queratinocitos vecinos, almacenados en el citoplasma en forma individual (fototipo de piel oscura), o como complejos (en los caucásicos) son poco a poco degradados por la unión con los lisosomas durante la migración de los queratinocitos en la epidermis (Kerscher, 2004).

2.3. MELANOGÉNESIS

En los seres humanos, dos son los tipos de melanina que se producen en los melanosomas: la eumelanina, un pigmento negro-marrón fotoprotector, y la feomelanina, un pigmento marrón-rojo no fotoprotector. La diferencia en el color de la melanina reside en una curva de absorción basada en la longitud de onda de la luz, que es diferente.

El proceso de síntesis de la melanina se denomina melanogénesis y está catalizada por la enzima tirosinasa dando como resultado la polimerización insoluble del aminoácido tirosina. La actividad de los melanocitos es influenciada por una variedad de estímulos tales como la radiación UV, las hormonas estimulantes de los melanocitos, hormona adrenocorticotropa y la corticosterona (Hunter, 2002).

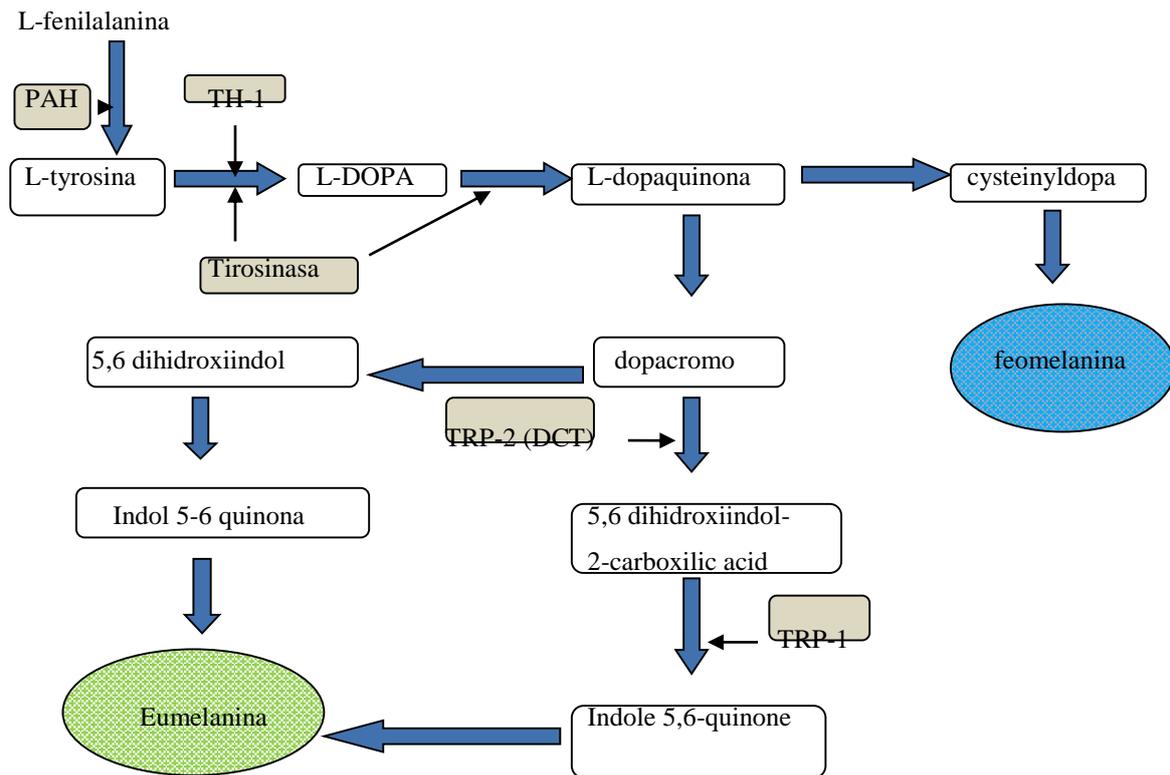


Figura 3. Vías de la síntesis de la melanina

Fuente: Gillbro y Olsson, 2010

Elaboración: Gillbro y Olsson, 2010

2.3.1. Melanocitos

Debido a su ubicación en la piel, los melanocitos transmiten principalmente señales ambientales que incluyen pero no se limitan a la UVR, así como numerosas señales intraepiteliales y sistémicas en complejas redes locales de autorregulación del sistema neuroendocrino de la piel, que se ha establecido en la periferia para el mantenimiento de la homeostasis cutánea. La melanogénesis y la transferencia de la melanina a través de los melanosomas en los queratinocitos es un patrón de respuesta particularmente prominente de los melanocitos con una capacidad de inducir varias respuestas biorreguladores locales y sistémicos. En consonancia con su origen en la cresta neural, los melanocitos han conservado sus propiedades sensoriales reguladoras que le permiten servir como primitivas “neuronas de la piel”. Estas actividades neuroendocrinas de melanocitos están profundamente reguladas por estímulos ambientales, incluyendo UVR y agresiones biológicas y químicas. Señales de los melanocitos también pueden activar las terminaciones nerviosas sensoriales

cutáneas para alertar al sistema nervioso central. Los melanocitos también pueden contener receptores para los espectros visible y ultravioleta de la radiación solar, un tema que merece futuros estudios cuidadosos. Estas capacidades notables de melanocitos indican que son mucho más que simples células productoras de pigmento, sino que representan un elemento importante del sistema neuroendocrino locales definiéndolos como los sistemas neuroendocrino computación sensoriales y reglamentarios que han co-evolucionado durante la evolución de los sistemas de respuesta de estrés en los vertebrados y tal vez no vertebrados (Slominski, A. 2011).

2.3.2. Melanina

A pesar de intensos esfuerzos de investigación, las melaninas pigmentos de la piel, pueden ser aún considerados como los más enigmáticos biopolímeros que se encuentran en la naturaleza; la falta de materiales y protocolos estandarizados para ser utilizados con fines de investigación hace difícil comparar los datos del mismo pigmento o proteína melanogénica obtenidos en diferentes laboratorios, además, existe una falta de consenso sobre la estructura de la melanina, y varios modelos injustificados aún se encuentran en la literatura científica. Esta situación ha generado un gran desacuerdo en la comunidad de células de pigmento y contribuido en cierta medida para frenar el progreso en los diversos campos de la investigación de la melanina (Ischia, M. et al., 2011).

La función ostensible de la melanina es la protección contra la luz ultravioleta por absorción de fotones, para que los melanosomas en el citoplasma de los queratinocitos estén convenientemente dispuestos como un paraguas. Los melanocitos ante la exposición UV se activan y con la melanina existente produce una pigmentación inmediata (oscurecimiento inmediato del pigmento) y a la vez sintetizan de una manera sostenida melanina (Kerscher, 2004).

2.3.3. Factores de regulación de la melanogénesis

Abdel-Malek, 2011, en la XXI^{ava} conferencia del International Pigment Cell Conference (IPCC), ha examinado los factores secretados por los queratinocitos y los fibroblastos en respuesta a la radiación UV, que garantizan la supervivencia de los melanocitos:

- La citoquina IL-1 α y el NGF («Nerve Growth Factor» o factor de crecimiento nervioso) se produce por los queratinocitos tras la estimulación de los rayos UV, lo que permite aumentar la dendricidad, migración y supervivencia de los melanocitos.
- Induce al mismo tiempo la secreción de la endotelina-1 por los queratinocitos y la de la proopiomelanocortina (POMC) por los queratinocitos y los melanocitos. La POMC es al mismo tiempo la precursora de la α -MSH (alfa-melanotropina) y la ACTH (hormona corticotropina o adrenocorticotropa).
- La endotelina-1 y la α -MSH actúan sinérgicamente para estimular la proliferación celular y la melanogénesis, reducir la generación de especies reactivas del oxígeno (ERO o ROS por *reactive oxygen species*) y la apoptosis inducida por los UV, y, finalmente, para aumentar la reparación de las lesiones de ADN.
- La defensina hBD3 es secretada por los queratinocitos. Se trata de un antagonista de MC-1R (receptor de la melanocortina de tipo 1) que inhibe la proliferación y la melanogénesis inducida por la α MSH. Cabe recordar que la defensina hBD3 es uno de los elementos de la inmunidad innata, que actúa contra las bacterias Gram positivas y negativas.
- El SCF (factor de crecimiento de células madre) y la neurotrofina 3 son sintetizados tanto por los queratinocitos como por los fibroblastos. Estos factores aumentan la supervivencia de los melanocitos.
- La vitamina D3 es sintetizada por los queratinocitos tras la estimulación ante los rayos UV. Inhibe la apoptosis inducida por los UV y aumenta la reparación del ADN tanto en los queratinocitos como en los melanocitos. Actúa en sinergia con la α -MSH para reducir la apoptosis inducida por la radiación UV.
- La neuroregulina (o NRG1) se expresa en los fibroblastos y, en los fototipos oscuros, lo hace de un modo más marcado. Este factor podría desempeñar un papel importante en la determinación de la pigmentación constitutiva.

2.4. MELASMA

El melasma es una de las causas más comunes de hiperpigmentación adquirida de color pardo, más o menos oscura, que se produce en las zonas expuestas al sol, con más frecuencia aparece en el rostro, en forma de manchas oscuras irregulares como consecuencia de la radiación solar. ((Questel, et Belaubre. 2012 & Fitzpatrick. 1997).

El melasma es más frecuente y se aprecia más en pieles oscuras que en las claras y su incidencia es mayor en mujeres que en hombres, de modo que el melasma en el hombre representa sólo un 10% de los casos (Fitzpatrick, 1997). Aunque afecta a todos los grupos étnicos, este trastorno de la pigmentación tiene un impacto más significativo en las poblaciones hispánicas, asiáticas y africanas, especialmente en los individuos con fototipos altos (Questel, et Belaubre, 2012).

Según la codificación de las enfermedades dermatológicas CIE, publicada por la OMS en 1993, el melasma se encuentra codificado como L81.1 dentro de los proyectos de armonización y homologación de sistemas de clasificación médica, donde la letra L corresponde a las enfermedades de la Piel, 81 a las discromías (Armijo, 2000).

2.4.1. Patogénesis del melasma

La patogénesis del melasma se desconoce, sin embargo, de la incidencia clínica, se deduce que su aparición está directamente relacionada con la radiación solar y con los niveles hormonales de estrógenos y progestágenos, pero no sólo de estrógenos, puesto que en los tratamientos de mujeres menopáusicas sólo a base de estrógenos no se detecta un aumento de la incidencia de melasma, mientras que durante el embarazo, en el que se produce un incremento de los niveles de estrógenos y progestágenos, y en los tratamientos anticonceptivos orales o con terapia hormonal sustitutiva durante la menopausia con combinaciones de estrógenos y progestágenos sí se producen frecuentemente melasmas (Carreras, 2003). Puede ser de origen idiopático como la inflamación y el estrés mecánico o incluso estar asociada posiblemente, a medicamentos, como el caso de la difenilhidantoína (Fitzpatrick, 1997). Otros fármacos que inducen algunas pigmentaciones son las ciclinas, los antipalúdicos de síntesis o la amiodarona que pueden tratarse de un modo eficaz con los láser porque la pigmentación es dérmica (Passeron, 2012). En las mujeres en quienes melasma desarrolla durante el embarazo no deben ser tratados con agentes blanqueadores hasta varios meses después del parto, ya que las manchas oscuras a menudo se desvanecen de manera espontánea (Engasser, P. 1981).

Entre los principales factores etiológicos incluyen la influencia genética, la exposición a las radiaciones ultravioletas y las hormonas sexuales. La influencia de los estrógenos y la progesterona en la pigmentación cutánea humana es en gran parte desconocido, a pesar de la presencia de receptores de estrógeno y progesterona en los melanocitos humanos.

Recientemente se ha estudiado por microscopía electrónica los efectos de los estrógenos (de 10 a 100 nM) influenciando la distribución de los melanosomas in vitro bajo radiación UVB. Los datos del estudio sugieren que las hormonas sexuales en combinación con la irradiación UVB podrían estar implicadas en la modificación de la distribución de los melanosomas explicando posiblemente la cronicidad de esta hipermelanosis (Gauthier, 2011).

2.4.2. Caracterización del melasma

El Melasma lesional de la piel se caracteriza por un depósito de melanina epidérmica en todas las capas de la piel incluyendo la capa córnea, a veces asociada con depósitos de melanina dérmica. Sorprendentemente un estudio histoquímico e inmunohistoquímico en melasma reveló evidencia de daño a la membrana basal que podría facilitar la caída y la migración de los melanocitos y la melanina en la dermis. Bajo la luz y microscopía confocal, los melanocitos son más grandes y más dendríticos. Los melanocitos están activos y hay una distribución anormal de la melanina en la capa córnea (Gauthier, 2011).

En la histología convencional, hay gránulos en la capa córnea, con un número normal de melanocitos pero con más melanosomas. Algunos melanocitos tienen un aspecto particular y presentan invaginaciones en la dermis. La melanina también está presente en los melanófagos dérmicos. Todas estas observaciones sugieren una perturbación de la membrana basal. Los estudios por microscopía electrónica revelan que hay un gran número de melanosomas maduros de tamaño normal, pero que se encuentran aislados (86%) en todas las capas de la epidermis, por lo tanto, son menos sensibles a la degradación, lo que explica su presencia anormal en la capa córnea (Benzekri, 2011).

2.4.3. Tratamiento del melasma

2.4.3.1. Protección solar

El uso del filtro solar condiciona a conocer el tipo de producto a utilizar, no es necesario que el protector sea resistente al agua aunque sí que posea una elevada persistencia sobre la piel y debe cumplir con los requerimientos de la piel por ejemplo que contenga antioxidantes (Gabard, 1999). Del mismo modo que para prevenir la aparición del melasma era imprescindible la protección solar, también lo es en el transcurso del tratamiento si se quieren tener posibilidades de alcanzar el éxito (Serrano et Camps, 2001).

Por tanto, es imprescindible una protección amplia (UVA, UVB y visible) Todos los días, incluso en días nublados, pues las nubes sólo filtran el 10% de la radiación UV que incide sobre ellas. No hay que olvidar que el sol no es la única fuente de radiación UV, sino que las lámparas incandescentes, las pantallas de ordenador, el televisor, etc. también emiten radiaciones. En consecuencia, podríamos decir que la protección solar debería constituir más bien un deseable hábito sanitario que un método para la prevención o tratamiento de enfermedades (Carrera, 2003).

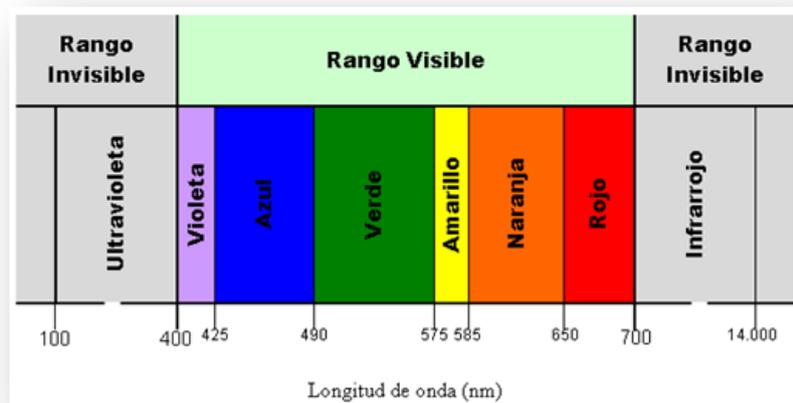


Figura 4. Longitudes de onda de la radiación solar

Fuente: <http://pangeaera.com/sol.html>

Autor: Ricardo González, 2000

Tabla 2.
Características de los filtros UV

	Características	Beneficios	Desventajas
Filtros UV Físicos	<p>Dispersión y reflexión de la radiación UV en la superficie de la piel.</p> <p>Partículas finas micronizadas.</p> <p>Previene la formación de radicales libres reactivos mediante el recubrimiento de los gránulos de pigmento.</p>	<p>Proporcionan cualquier nivel de valores de protección posibles.</p> <p>Protección de amplio espectro (UVA, UVB, y bajo aislamiento térmico contra infrarrojos.</p> <p>Prácticamente inertes.</p> <p>Apenas alérgeno/fotosensibilizantes.</p> <p>Límites de autorización no existen.</p> <p>Son autorizados por la FDA para ser utilizados en fotoprotectores para niños.</p>	<p>Efecto blanqueador Aceptado como cosmético.</p> <p>Listas de restricción para su uso</p>
Protección química UV	<p>La mayoría tiene una estructura química orgánica de anillo aromático, que tienen dobles enlaces conjugados.</p> <p>La sustancia absorbe la radiación UV.</p> <p>Protegen preferentemente radiación UV.</p>	<p>Alta aceptabilidad cosmética.</p> <p>No hay efecto blanqueador</p>	<p>Son selectivos y dependen de las longitudes de onda a las que absorban la radiación UV.</p> <p>No todos proporcionan un FPS alto.</p> <p>No son inertes.</p> <p>Sensibilización por contacto, fotoalergias.</p> <p>No fotoestable.</p>
Protección UV textil	<p>Protección de ropa (sombrero de ala ancha, cubre escote).</p> <p>Existen grandes diferencias en función del material, los colores oscuros y telas de tejidos apretados protegen mejor.</p> <p>La ropa mojada aumenta la transmitancia UV.</p> <p>Existe ropa con FPS definido.</p>	<p>Alto espectro de protección.</p> <p>Bajo riesgo de desarrollar fotoalergia.</p>	<p>Genera calor-</p> <p>La protección de ciertas partes de la piel es casi imposible.</p>

Fuente: Kosmetische Wirkstoffe. DermatoKosmetik

Elaboración: M. Kerscher, 2004

2.4.3.2. Tratamiento con láser.

El principio general de los láseres pigmentarios se basa en la fototermólisis selectiva, en los trastornos pigmentarios de origen melánico, el objetivo de los láseres es el melanosoma, para lo cual utilizan sondas láser de conmutaciones variadas con diferentes longitudes de onda que van de 500 a 800 nm (Anderson & Parris. 1983, citado por Passeron, T. 2012).

El melasma y las hiperpigmentaciones postinflamatorias son objeto de una elevada demanda terapéutica con láser, pero ninguna de estas dos hiperpigmentaciones constituye una buena indicación para el tratamiento con láser de conmutación (incluidos los enfoques más recientes con sesiones más frecuentes pero con menor fluencia). Las recidivas son constantes y el tratamiento con láser puede incluso llegar a aumentar la hiperpigmentación. En todos los casos, la aplicación de una protección solar extrema es esencial (Wattanakrai, P. et al. 2010, citado por Passeron T., 2012).

2.4.3.3. Los tratamientos farmacológicos y cosméticos

Antecedentes

Los compuestos de mercurio se han utilizado con éxito variable para aclarar el pigmento de la piel. Se especula que los iones de mercurio sustituyen al cobre necesario para la actividad de la tirosinasa, inactivando así la enzima y la inhibición de la síntesis de melanina. El uso de mercurio en las cremas blanqueadoras ha sido prohibido debido a la absorción percutánea y el potencial de nefrotoxicidad (Engasser, P. 1981).

Afines de 1930, se observó que un producto químico utilizado en la fabricación de caucho, el éter monobencílico de hidroquinona, podría causar despigmentación de la piel en algunos trabajadores. Este producto químico se utilizó hace algunos años para blanquear la piel hasta que sus acciones impredecibles se hicieron evidentes y muchos desastres cosméticos se manifestaron. Este compuesto causó una despigmentación irregular tipo confeti y frecuentemente se produjo la pérdida de pigmento en un sitio distante al tratado (Engasser, P. 1981).

Se desconoce desde cuando se viene utilizando la hidroquinona como despigmentante de la piel, pero según los datos históricos de las investigaciones, ya en los años 60 se evidencian estudios clínicos como se indica en la descripción de la hidroquinona.

Desde el descubrimiento de la acción de la hidroquinona, no se ha logrado ningún avance decisivo. En la actualidad, puesto que es eficaz y aún no se ha encontrado nada mejor, sigue utilizándose la fórmula propuesta por Albert Kligman en 1975, conocida como el «trío de Kligman». Se trata de una combinación de hidroquinona al 5% (mucho más que el nivel utilizado en cosmética pero menos que las concentraciones tóxicas), ácido retinoico y un corticoide. El corticoide no se utiliza por su acción despigmentante, sino para calmar el

efecto irritante del ácido retinoico. Se han realizado muchos estudios de investigación desde entonces, pero en el ámbito de la medicina no se ha encontrado nada eficaz. Muchas variaciones de esta fórmula han sido utilizadas por los dermatólogos antes y desde entonces (Wallach, D. 2012).

Se advierte que la acción de la luz solar puede revertir fácilmente cualquier beneficio obtenido a partir de una crema blanqueadora, y los protectores solares se deben utilizar habitualmente (Engasser, P. 1981).

Entre los tratamientos de fácil aplicación, HY. Kang, 2011, ha hecho una revisión de la literatura reciente en torno a las estrategias de despigmentación. El ácido glicólico se ha utilizado como agente de peeling adyuvante en el tratamiento del melasma. Recientemente, se ha informado de los efectos terapéuticos del uso oral o intradérmico del ácido tranexámico, inhibidor de plasmina, en el tratamiento del melasma. El ácido tranexámico se ha encontrado in vitro para inhibir la síntesis de melanina. Trabajo adicional sería necesario para entender cómo el ácido tranexámico mejora el melasma.

Kang explica que los tratamientos despigmentantes pueden distinguirse por su modo de acción:

Activos que actúan en la síntesis de melanina:

- Ácido linoleico: degradación de la tirosinasa
- Hidroquinona, arbutina, ácido kójico, ácido azelaico: inhibición de la tirosinasa
- N-acetil-glucosamina: maduración de la tirosinasa
- Ceramidas, retinol, ácido dioico: regulación de los genes de la melanogénesis

Otros activos con un efecto despigmentante:

- Tretinoína, ácido glicólico: regulación de la descamación
- Ácido ascórbico: antioxidante y reductor de las quinonas
- Extracto de soja, niacinamida: acción sobre la transferencia de melanina en los queratinocitos.

El autor también cita algunos tratamientos eficaces utilizados en el tratamiento de la hiperpigmentación:

- Hidroquinona al 4%
- Combinación de hidroquinona al 4% + tretinoína al 0,05% + acetónido de fluocinolona al 0,01%
- Ácido tranexámico

Tras esta revisión, el autor llega a la conclusión de que la combinación de activos es más eficaz y que es importante centrarse al mismo tiempo en la melanina presente y las vías de estimulación de su síntesis.

Ortonne en el año 2011 indicó que existen muchas modalidades de tratamiento que se han utilizado para melasma. Indica que no hay cura para este trastorno. El uso de un nuevo tipo de péptido transdérmico, utilizado en la formulación de una crema MITF-SIR (péptido inhibidor del MITF factor de transcripción que activa la transcripción de ciertas proteínas melanocíticas, entre ellas las enzimas clave de la melanogénesis, tirosinasa y TRP-1), aligera significativamente la hipermelanosis facial marrón y aclara la piel normal y también la piel con melasma en individuos asiáticos. Una formulación estabilizada de preparación de Kligman mostró mejoras significativas en el tratamiento del melasma. Se realizó un estudio piloto para evaluar el interés de asociar la crema triple combinación fija con PDL (Luz pulsátil débil) en el tratamiento del melasma. El uso de PDL en asociación con una crema blanqueadora parece beneficioso en el tratamiento de melasma en pacientes con fototipos II y III. Debido a que el melasma puede estar presente durante muchos años y la recaída después es común, indica que, el mantenimiento es necesario y debe ser personalizado en pacientes con melasma (Ortonne, 2011).

2.5. LOS AGENTES BLANQUEADORES DE LA PIEL Y SU MECANISMO DE ACCIÓN

Hoy en día se conoce muchas sustancias que van a reducir el nivel de pigmentación de la piel, muchos de estos tienen un efecto inhibidor de la tirosinasa, Algunos de los agentes que actúan por este mecanismo de inhibición son el ácido kójico, la hidroquinona, la arbutina y diferentes extractos vegetales (Bissett et al., 2004). Hay también moléculas que se sabe tienen un efecto sobre la transferencia de la melanina a través de los melanocitos hacia los queratinocitos dando lugar a un color de piel más claro como la nicotinamida y la soja. Sustancias que aumentan la descamación como el ácido retinoico también eliminan el contenido de excesiva melanina dentro de la piel (Haddat *et al.*, 2003).

2.5.1. Hidroquinona

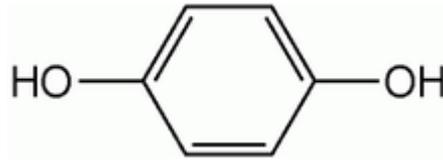


Figura 5. Hidroquinona

Fuente: <http://wikipedia.org/wiki/hidroquinona>

Elaborado: Wikipedia

La hidroquinona, sigue siendo el estándar de oro para la terapia de hiperpigmentación en los Estados Unidos. Estas formulaciones incluyen aquellas que contienen 2% de hidroquinona, la concentración máxima permitida en medicamentos de venta libre.

La hidroquinona se ha estudiado en combinación con otros agentes tales como corticosteroides o ácido retinoico para proporcionar un mayor éxito terapéutico y una respuesta más rápida que la hidroquinona sola (Kang, H. 2011)

Una investigación en 1964 indica que la eficacia de la hidroquinona en crema es de alrededor del 80%, sin encontrar diferencias importantes entre las concentraciones de 2 y 5%, aunque las concentraciones bajas son menos irritantes (Arndt, K. & Fitzpatrick, T., 1965).

Efectos secundarios

Cremas de hidroquinona con una concentración del 6 al 8% fueron utilizadas por varios años en la población negra en Sudáfrica y se observaron casos de ocronosis (Frindlay et al., 1975).

Las cremas con hidroquinona frecuentemente causaban hiperpigmentación post-inflamatoria en los negros sudafricanos cuando utilizan concentraciones cada vez mayores de la hidroquinona a pesar de los signos y síntomas o la irritación, la sensación de ardor se malinterpreta como una indicación de que la crema es potente en sus efectos blanqueadores de la piel, su uso continuado dio lugar a la hiperpigmentación irregular (Engasser, P. 1981).

En el año 1982, después de revisar los datos sobre toxicidad sistémica relacionada a la hidroquinona, el Panel de Revisión Asesor de la FDA en su propuesta concluyó que la hidroquinona es segura y efectiva en el 1,5% a 2,0%, aunque ocurre sensibilización a la hidroquinona, y los fabricantes a menudo sugirieron que una prueba de parche abierto debe hacerse en un área pequeña antes de usar su producto en el rostro. Para el año 2006 la FDA

reconsidera sobre la seguridad de la hidroquinona y recomienda estudios adicionales con el fin de determinar si existen riesgos adicionales en los humanos porque la hidroquinona sigue siendo controvertida ya que puede ser tóxico para los melanocitos.

La hidroquinona, un compuesto fenólico conocido químicamente como 1,4-dihidroxibenceno, funciona mediante la inhibición de la oxidación enzimática de la tirosina y fenol oxidasas. Se une covalentemente a histidina o interactúa con el cobre en el sitio activo de la tirosinasa. También inhibe la síntesis de ARN y ADN y puede alterar la formación de melanosomas, por lo tanto dañar selectivamente melanocitos. Estas actividades suprimen los procesos metabólicos de los melanocitos que inducen disminución gradual de la producción de pigmentos de melanina. Las cuestiones relativas a la toxicidad tóxica de hidroquinona surgen debido a que es un oxidante fuerte convierte rápidamente en el melanocitos productos tóxicos, pbenzoquinone y hydroxybenzoquinone, estos subproductos pueden causar despigmentación (Draeos, 2007).

2.5.2. Arbutina

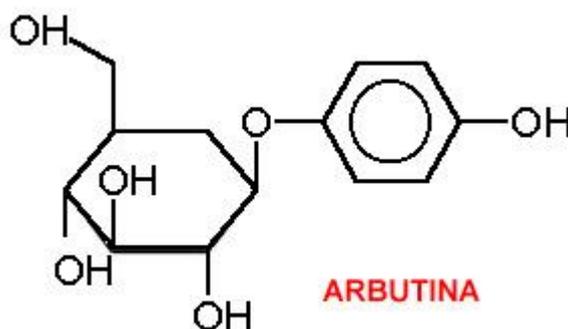


Figura 6. Arbutina

Fuente: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma06/plantas/formulas/arbutina.jpg>

Elaborado: IQB Medciclopedia 27 de Enero de 2008

Otra quinona comúnmente utilizada para aclarar la piel es la arbutina, que es un gluconopyranoside natural un derivado de la hidroquinona y se encuentra en la gayuba, arándanos, el trigo y las peras (Alonso, 2007). La arbutina se utiliza como un tratamiento eficaz de los trastornos hiperpigmentarios y muestra menos citotoxicidad en los melanocitos que la hidroquinona. Como la hidroquinona, la arbutina inhibe la melanogénesis por la unión competitiva y reversible con la tirosinasa sin influir en la transcripción del ARNm de la tirosinasa. El efecto más suave de arbutina en comparación con su compuesto madre,

hidroquinona puede atribuirse a la forma glicósido donde el enlace glicosídico necesita ser escindido antes afectando a la tirosinasa. También inhibe la maduración de los melanosomas (Gillbro y Olsson, 2010).

Efectos secundarios

La arbutina no es tóxica para los melanocitos y se utiliza en una variedad de preparaciones de pigmento de aligeramiento en Japón en concentraciones de 3%, no es irritante para la piel, no presenta efectos secundarios. Además de inhibir la formación de melanina es conocido como un antiinflamatorio y un ingrediente antibacteriano (Zegpi, 1998).

En la actualidad, una forma sintética, conocida como desoxiarbutina, está disponible con una mayor inhibición de la tirosinasa de la sustancia química derivada botánicamente. Desoxiarbutina es probablemente el agente del aclaramiento del pigmento más eficaz en el ámbito cosmético (Draelos, 2007).

2.5.3. *Pteria sterna* (Concha nácar)



Figura 7. *Pteria sterna* (Concha Nácar)

Fuente: <http://www.nmrpics.nl/Pteriidae/album/slides/Pteria%20sterna.html>

Autor: Natural History museum Rotterdam

Taxonomía: Es un molusco bivalvo cuya composición taxonómica según Keen 1971 es la siguiente:

FILO: Mollusca

CLASE: Bivalvia

SUBCLASE: Pteriomorphia (Suzuki, 1985)

ORDEN: Pterioidea (Suzuki, 1985)

FAMILIA: Pteriidae

GÉNERO: *Pteria* (Scopoli, 1777)

ESPECIE: *sterna* (Gould, 1851)

Composición.- La concha nácar consta de una fase mineral del 95% y una fase orgánica del 5%. La estructura de la concha nácar a escala de nanómetros permite ver que es un material nano estructurado por multicapas con una secuencia de 300 nm de aragónita (carbonato de calcio cristalizado) y 20 nm de matriz orgánica compuesta por biopolímeros elásticos de conquiolina, ésta presenta cierta relación con la quitina que constituye el caparazón de los insectos, crustáceos y otros organismos, incluyendo los hongos superiores. Dada su naturaleza proteínica, contiene gran cantidad de aminoácidos, especialmente tirosina, asparagina y lisina, además de algunos aminoazúcares (Hirata, 2009).

Propiedades cosméticas.- La concha nácar posee propiedades regenerativas puesto que contiene sustancias originales que pueden intervenir en los procesos de reestructuración y de estimulación de la piel. En el mundo de la cosmética, la concha nácar se utiliza por sus propiedades como exfoliante, queratolítica y despigmentante. El nácar estimula la síntesis de nuevas citoqueratinas, aseguran la calidad y aspecto de la piel y permite entre otras cosas asegurar los procesos de restauración, de ejercer un papel protector y de conferirle una resistencia activa en las condiciones exteriores agresivas (sol, frío, exposición prolongada al agua, etc.), mejora las propiedades mecánicas de la piel, le confiere un aspecto joven y dinámico (S/A, <http://blognaturista.blogspot.com/2008/03/concha-nacar>).

Distribución y producción- La *Pteria sterna* se distribuye desde la costa externa de California hacia el sur hasta las costas de Perú. El cultivo de las ostras perleras de los géneros *Pinctadú* y *Pteria* a nivel mundial se realiza preponderantemente en condiciones extensivas (Cáceres, 2012).

El cultivo de moluscos bivalvos en el Ecuador inicio en 1990 con la creación del Centro Nacional de Acuicultura e Investigaciones Marinas (CENAIM). El desarrollo de una industria de cultivo de moluscos en el Ecuador aún no ha ocurrido, lamentablemente debido a la falta de políticas gubernamentales que garanticen a los potenciales productores, sus inversiones por medio de una Ley de Concesiones de áreas marinas. El Estado se ha limitado únicamente a regular un ordenamiento de la actividad acuícola (Álvarez, 2008).

2.6. MÉTODOS ESTANDARIZADOS PARA LA MEDICIÓN DE LA PIGMENTACIÓN DE LA PIEL

Existen métodos que se han utilizado desde principios del siglo XX. Los primeros intentos se basaron en las técnicas de comparación de color en los que un individuo con piel

pigmentada se compara con una escala cromática. Este método se sustituye luego por reflectancia espectrofotométrica cuando se disponen de instrumentos portátiles (Parra, 2007).

El objetivo actual es el de medir *in vivo* el color de la piel utilizando técnicas espectrofotométricas o colorimétricas combinando con imágenes digitales. Si bien estas medidas sin duda miden el color de la piel, sin embargo, no son capaces de separar la contribución de los cromóforos responsables del color en el individuo. Actualmente se ha desarrollado una nueva técnica no invasiva de medición, el “Análisis de espectrofotometría intracutánea” (SIA) también llamado “SIAscope”. Éste fue desarrollado originalmente para el diagnóstico precoz del melanoma maligno pero desde entonces ha demostrado una gran utilidad en la medición de la piel normal. Esta técnica tiene en cuenta el transporte de la luz dentro de la piel, determina no sólo la concentración y la distribución de la melanina y hemoglobina *in vivo* sino también el colágeno dérmico (Hall et al., 2008).

Se pueden observar los gránulos de melanina con la nueva versión del TSM (Tandem scanning microscope), el primer microscopio confocal especialmente adaptado a la exploración de la piel humana *in situ*. Es fácil de usar y puede acceder a cualquier parte de la superficie del cuerpo en particular, el rostro, el "objetivo" de la mayoría de las aplicaciones cosméticas puede examinarse casi por completo.

Una de las características únicas de este método de formación de imágenes de la piel es la posibilidad de medir el espesor de capas de la epidermis con precisión y repetidamente. Se puede observar, en tiempo real, las diferentes estructuras de la piel hasta una profundidad de 200 micras y para medir el espesor de las diferentes capas con nivel de precisión micras. La disponibilidad de este método no invasivo para la observación de cambios con el tiempo en un sitio de la piel dado, debería resultar útil para el seguimiento de la eficacia del tratamiento. La observación *in situ* de la piel requiere una interpretación especial de las secciones ópticas horizontales (Corcuff, et al., 1996).

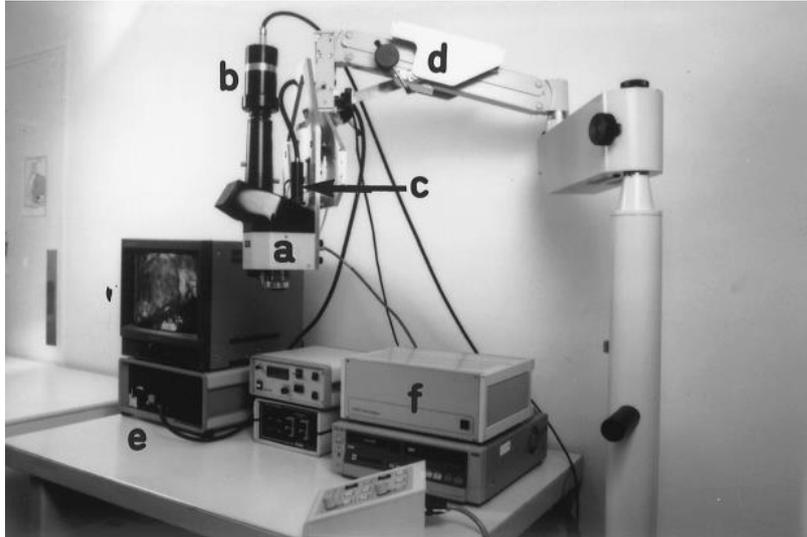


Figura 8. Vista general de un prototipo de microscopio confocal

Fuente: *Scanning*. Volumen 18. No 5. Agosto 1996

Elaboración: Corcuff, P. 1996

2.6.1. Mediciones de la melanina

Durante los últimos años se han desarrollado varios instrumentos que miden de los llamados Índice de melanina e índice de eritema, los más representativos son:

- Dia-Stron Erythema Meter (Dia-Stron, Andover, Reino Unidos) y
- Mexameter® MX 18 (Courage + Khazaka Electronics, Alemania).



Figura 9. Sonda MX 18

Fuente: Laboratorio de Biotecnología de la Universidad Politécnica Salesiana

Elaboración: la autora

2.6.1.1. Mexameter® MX18

El Mexameter MX 18 está disponible como un dispositivo autónomo o como sonda inalámbrica o conectable al sistema MPA, el mismo que se debe conectar a un PC compatible con IBM para hacer uso del software correspondiente a cada sonda.

El equipo que se dispone en la UPS es el sistema Cutometer MPA 580, al cual se pueden conectar 4 sondas, una de ellas la sonda Mexameter MX 18 que permite realizar las mediciones del índice de melanina.



Figura 10. Sistema MPA 580

Fuente: Universidad Politécnica Salesiana. Laboratorio Civabi

Elaboración: La autora

Fundamento de la medición:

Según el manual del fabricante el dispositivo mide los índices de melanina y de hemoglobina de la piel que son los principales responsables de su color. Las medidas se basan en los principios de absorción/reflexión. Reflexión de la luz no absorbida por la zona de la piel muestreada, sobre la que inicialmente se hace incidir una cantidad de radiación de características conocidas.

La sonda MX dispone de tres emisores tipo LED, de respectivamente 568 nm (verde), 660 nm (rojo), y 880 nm (infrarrojo próximo), y de un receptor de luz que capta y mide la intensidad de la luz reflejada.

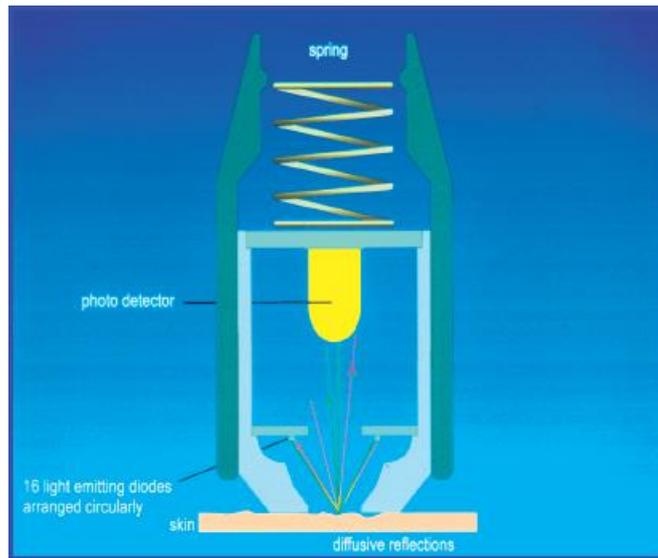


Figura 11. Principio de la medición

Fuente: Manual de Evaluación del contenido de melanina y nivel de eritema del MX18

Elaboración: Manual del proveedor (Courage + Khazaka Electronics, Alemania)

Mediante un sistema de fotómetro, el aparato mide mediante un software el índice de melanina basándose en los principios de Edwards. Las longitudes de onda de Edwards permiten una absorbancia mínima de pigmentos sanguíneos, y además se ven afectadas de igual modo por las estructuras superficiales de la piel, lo que indica que el valor determinado por el equipo se debe únicamente a la melanina.

El índice de melanina (IM) se calcula mediante la expresión:

$$IM = 500 / \log 5 (\log IR/R + \log 5)$$

Donde:

El ratio máximo entre cada color utilizado según fabricante del aparato es de 1:5

IM = índice de melanina

IR = radiación no absorbida por la piel

R = radiación total emitida por la sonda

Los resultados correspondientes al índice aparecen en el dial situado en el frontal del equipo.



Figura 12. Visualización de los resultados de las mediciones de IM en el dial

Fuente: Universidad Politécnica Salesiana. Laboratorio Civabi

Elaboración: La autora

Instalación:

- Se instala el software en el PC con sistema Windows XP o Vista.
- Se conecta la sonda en la cavidad de la parte frontal del equipo Cutometer MPA 580.
- Antes de conectar o desconectar cualquier sonda o bien el software de la AMP debe salir o el dispositivo debe estar apagado en el software.
- Después de conectar la sonda y colocarle el anillo protección de la luz, la sonda Mexameter® MX 18 está lista para funcionar.

Medición:

- Se selecciona el Mexameter® MX 18 haciendo clic en el ícono de la parte derecha de la pantalla donde se encuentran los íconos de selección. Se elige un modo de visualización para la medición (bar, pantalla digital, una curva o tabla numérica).
- Basta con pulsar la sonda sobre la superficie de la piel, ligeramente hasta encontrar resistencia. Debe ser colocado directamente en forma perpendicular y rápidamente sobre la piel. La piel trabaja como conductor de luz para la radiación infrarroja. Como esta radiación ilumina la piel, los resultados de medición son influenciados. Por lo tanto no medir bajo el sol directo o la luz de la lámpara. La sonda es muy sensible y

da un mensaje de error tan pronto como reconoce esta radiación. Se recomienda medir en cuartos oscuros, si es posible.

- De no ser así, se debe proteger el área que rodea la medición, ya sea con la mano o con el anillo suministrado espuma plástica (anillo de protección de la luz) colocar alrededor de la sonda.
- Cuando la medición se termina los valores de la melanina y eritema se mostrará en la pantalla



Figura 13. Principio de la medición

Fuente: Manual de Evaluación del contenido de melanina y nivel de eritema del MX18

Elaboración: Manual del proveedor (Courage + Khazaka Electronics, Alemania)

- Para la siguiente medición se procede de la misma manera. El promedio de todas las mediciones siempre se muestra y puede ser almacenado con los datos, junto con la temperatura, la humedad del aire, sitio de la piel. Clave y comentario.
- El valor de melanina y eritema es individual para cada persona y depende fuertemente de la raza.

Comprobación de la calibración.- El Mexameter® MX 18 tiene una sonda muy estable que no necesita re calibración regular. Sin embargo, la calibración precisa de la sonda se puede comprobar en cualquier momento.

Se debe realizar la calibración cuando la sonda ha sido expuesto a condiciones mecánicas duras (por ejemplo cuando la sonda se ha caído), cuando las condiciones ambientales de temperatura y humedad son muy variables y antes de un estudio más amplio.

Para calibrar se utiliza la “función calibración” y se mide la parte blanca del capuchón suministrado con la sonda que se puede observar en la figura No 9 (Sonda MX18) o tapa de calibración para lo cual la sonda debe estar conectada al sistema de MPA.

2.7. LOS COSMÉTICOS

Definición: Producto cosmético es toda sustancia o formulación de aplicación local a ser usada en las diversas partes superficiales del cuerpo humano: epidermis, capilar, uñas, labios y órganos genitales externos o en los dientes y en las mucosas bucales, con el fin de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto y protegerlos o mantenerlos en buen estado y prevenir o corregir los olores corporales (Normativa Andina, 2002).

2.7.1. Forma cosmética

Forma cosmética de un producto cosmético es la forma física como se presenta el mismo. El objetivo de seleccionar tal o cual forma cosmética dependerá además de la utilización final del cosmético diseñado para mejorar la piel, el de favorecer la absorción del principio activo y asegura una mejor eficacia (Fracassi, 2007).

Cambiar la forma no significa disminuir la sustancia activa del producto, pero a veces es necesario para facilitar la distribución en una zona cutánea particular, tamaño de aplicación, velocidad de aplicación como por ejemplo un spray antisolar, para mejorar la absorción de la crema hidratante, para proteger alguna molécula alterable con el tiempo, etc. Siendo no menos importante el impacto de la forma cosmética desde el punto de vista de la comunicación al consumidor. El modo como vienen el producto presentado orienta al consumidor para su elección, la forma de un cosmético proporciona sensaciones al consumidor (Wilkinson et Moore, 1990).

Entre las formas cosméticas más conocidas tenemos: las soluciones, los tensiolíticos (jabones, syndet), hidrolatos (agua tónica, agua de perfume, etc.), alcoholatos (productos de perfumería), geles, coloides (gelatinas), pasta hidroglicérica (pastas dentales), sistemas solubles, emulsiones, sistema de membrana multicapa o supermoléculas (liposomas, fitosomas, miscelas, microesferas, etc.), microcápsulas, los cristales líquidos, ciclodextrinas, lipolíticos, sistema anhidros, polvos, parches, spray (Fracassi, 2007).

2.7.1.1. Las emulsiones

La emulsión constituye una forma cosmética físico y químicamente compleja, de manera simple una emulsión es el conjunto de dos componentes no miscibles en diversas proporciones en un sistema termodinámicamente inestable. Se presenta de una forma fluida (leche) o cremosa (crema) capaz de realizar una función hidratante, detergente, humectante o nutriente, dependiendo de las sustancias activas en ellas introducidas. En esta combinación ningún ingrediente no funcional como los emulsionantes, modificadores reológicos, etc. funcionan como simples soportes, todos los componentes tienen influencia de manera preponderante en la actividad, eficacia y seguridad del producto final. Es el sistema más utilizado en la práctica cotidiana (Malpede, 2007).

Según Wilkinson et Moore, 1990, entre los lípidos más empleados en la preparación de emulsiones, entendiéndose como lípido la sustancia orgánica no soluble en el agua, tenemos:

- Hidrocarburos parafínicos con al menos 10 átomos de carbono, obtenidos del petróleo (aceite mineral, vaselina, cera parafínica).
- Cicloparafinas como el producto sintético Diethylhexylciclohexano que es un posible sustituto del escualano.
- Hidrocarburos terpénicos, el escualeno de origen natural precursor de los esteroides presente en el sebo humano. El escualano su derivado hidrogenado se lo utiliza como sustituto del aceite mineral.
- Derivados propoxilados, a diferencia de los etoxilados, la propoxilación no aumenta la hidrofilia de la molécula, el más conocido el PPG-15 estearil éter.
- Esteres glicéricos, extensamente difundidos en la naturaleza y muchos otros de síntesis, el derivado más común es el triglicérido caprylico / cáprico, es un triéster de la glicerina con ácidos grasos de C₈ a C₁₀, es ideal sustituto del aceite vegetal.
- Ésteres no glicéricos, el campo de la síntesis química se ha enfocado en este tipo de compuestos con los cuales es posible obtener todo tipo de texturas.
- Alcoholes grasos fluidos confieren a la emulsión emoliencia y buena extensibilidad, entre los principales el octyldodecanol, hexyl decanol y el alcohol isoestearílico.
- Ácidos grasos, como la estearina formada por C₁₆ y C₁₈, proporciona consistencia a una emulsión, con una base puede convertirse en emulsionante primario. El ácido isoestearico es un óptimo emoliente de tacto aterciopelado.

- Lípidos modificados.- Se trata de lípidos etoxilados que mantienen la emulsiencia de los lípidos pero son solubles y dispersables en agua. Entre los principales se cita PEG-7 Glyceryl cocoato, glicéridos PEG-6 caprílico cáprico, PEG-75 lanolina.

Con el fin de obtener una emulsión es necesario que la molécula hidrofílica y la lipofílica estén íntimamente mezcladas de modo que resulte racionalmente estable; la emulsificación se produce gracias a la agitación y al calor que reducen al mínimo las dimensiones de los agregados moleculares, en consecuencia minimiza la tensión interfacial. La facilidad de la emulsificación a menudo está relacionada con la tensión interfacial de los líquidos: aquellos con baja tensión interfacial facilitan la formación de la emulsión que aquellos con alta tensión interfacial. La estabilidad del sistema de dos fases se puede conseguir adicionando emulsionantes y/o coloides protectores (Wilkinson et Moore, 1990).

Los emulsionantes son moléculas cuya estructura está constituida de una cadena hidrofóbica y de una cabeza polar. En la emulsión, el grupo polar se orienta hacia las moléculas de agua, entre tanto que la fracción hidrocarburica se dirige hacia las moléculas oleosas. El líquido disperso se denomina fase dispersa y el líquido que lo circunda constituye la fase dispersa (Malpede, 2007).

Los coloides protectores están constituidos también por una molécula relativamente grande, que puede ser lipófila e hidrófila, soluble principalmente en la fase externa formando un sistema viscoso. Un emulsionante sí puede distribuirse en cada fase, pero actúa en virtud de su orientación en las interfaces. Ejemplos de coloides protectores son las gomas hidrosolubles, los polímeros carboxivinílicos. Los emulsionantes pueden ser iónicos o no iónicos, estos últimos mayormente utilizados en cosmética comprendiendo emulsionantes de alta hidrofilia (colesterol etoxilado, fitosterol etoxilado, ésteres del sorbitano etoxilado Tween, etc.) y de baja hidrofilia (alcoholes grasos, alcoholes de lanolina, ésteres del sorbitano SPAN, etc.). La baja y la alta hidrofilia vienen a indicar los valores de HBL (Balance lipofílico - hidrofílico) (Wilkinson et Moore, 1990).

La combinación entre emulsionantes hidrofílicos de alto HBL y emulsionantes lipofílicos de bajo HLB permite obtener sistemas emulsionantes O/A racionalmente estables. Además del HBL primario que caracteriza al emulsionante, también se habla de un HBLr secundario o necesario, que es el que se obtienen de la combinación de los emulsionantes empleados para dotar de la máxima estabilidad. Otro factor importante es que el HLB es una dimensión

cualitativa del emulsionante y no cuantitativa en el sentido que indica la capacidad emulsionante y no la fuerza emulsionante (Malpede, 2007).

Una de las principales fuentes bibliográficas que ayudan a la selección de los ingredientes para cualquier formulación cosmética lo encontramos en “Cosmetic Ingredient Dictionary” editado por “Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association” (CTFA) cuya edición del 2006 contiene cerca de 13000 monografías de la materia prima cosmética.

2.7.2. Productos cosméticos funcionales

Actualmente las innovaciones tecnológicas han permitido conocer más profundamente la piel tanto desde el punto de vista estructural como funcional y sus modificaciones durante las diferentes etapas de vida del ser humano. Razón por la cual el desarrollo e innovación de los cosméticos están orientados a cubrir las diferentes necesidades que a más de mejorar la apariencia de la piel tienen que aportar con los requerimientos y necesidades de los consumidores y por ellos aparecen las diferentes estratificaciones de existencia de productos cosméticos: para niños, adultos, sexo masculino, sexo femenino; para cada tipo de piel: envejecida, piel seca, grasa, piel sensible o cuperosa, cosméticos corporales anticelulíticos, para estrías, antisolares, etc. .

2.7.2.1. Principios activos

Estos principios activos son los componentes fundamentales de los productos cosméticos en cuanto se refiere a los beneficios directos que la piel recibe, claro está que no se puede olvidar que los vehículos en algunos productos cosméticos son fundamentales para que estos principios activos ingresen en el interior de la piel por zonas y hasta profundidades específicas (Martini, 2005).

2.7.3. Producto cosmético aclarante o despigmentante

Funcionalidad requerida:

Embellecer la piel por la eliminación de las manchas oscuras adquiridas mediante el efecto antioxidante, dado que la oxidación es uno de los procesos más relevantes en la hiperpigmentación y por el efecto inhibitorio de la melanogénesis en particular de la enzima tirosinasa que cataliza la primera fase de transformación del aminoácido tirosina en melanina.

Principios activos:

Parte de estos principios activos ya se revisaron en los subcapítulo 2.4.3.3 tratamientos farmacológicos y cosméticos y el 2.5 agentes blanqueadores. La tabla adjunta nos describe moléculas activas desde el punto de vista cosmético:

Tabla 3.
Moléculas activas en cosméticos aclarantes

Sustancia	Mecanismo de acción
Ácido azelaico	Inhibición competitiva de la enzima tirosinasa
Ácido kojico, kojico dipalmitato	Quelación del ión cobre e inhibición de la tirosinasa (Cu dependiente)
Arbutina, extractos de Uva ursi	Inhibición competitiva de la enzima tirosinasa
Niacinamida (amida del ácido nicotínico)	Inhibe la migración del melanosoma (gránulos de melanina) del melanocito al queratinocito
Vitamina C y derivados	Acción antioxidante / antimelanogénica

Fuente: Proddotti funzionalli en Manuale del cosmetólogo. R. Trent., 2007

Elaboración: Reginetta Trenti, 2007.

Ingredientes principales:

Antioxidantes /antirradicales libres y queratolíticos / exfoliantes.

La generación de radicales libres y especies reactivas de oxígeno ROS por la luz solar, y en particular por UVR, se consideró hasta hace poco como a lo sumo una curiosidad académica. Ahora se acepta que la exposición de la piel a la radiación UV conduce a la generación de una multitud de especies de radicales libres. Estos, y el derivado de ROS causa lesiones por reacción con moléculas tales como lípidos, proteínas, ácidos nucleicos y por el agotamiento de la piel de sus defensas naturales endógenas antioxidantes (Grabard, 1999).

Como antioxidantes y antirradicales libres tenemos los derivados fenólicos que se encuentran tan extendidos en la naturaleza, se los puede encontrar en forma monomérica o polimérica como los taninos. Los más numerosos son los flavonoides. En el campo cosmético los más utilizados son: rutina, querceina, resveratrol, derivados del ácido cafeico

y ferúlico, antocianidinas, etc. Su principal limitación su escasa solubilidad en agua y su intensa coloración (Trenti, 2007).

El ácido lipoico pequeña molécula lipófila en el organismo cumple la función de cofactor de reacciones enzimáticas. Particularmente eficaz en neutralizar el radical hidroxilo, restaura la actividad antioxidante de las vitaminas C y E. Su limitación es su escasa estabilidad y en consecuencia pérdida de eficacia. Las vitaminas C y E son antioxidantes no fenólicos y parecen actuar deteniendo el proceso radical libre de oxidación (Wilkinson, J & Moore, R. (1990). La naturaleza multifactorial e interrelacionadas del sistema requiere combinaciones de diferentes moléculas para la protección adecuada. Esto ha sido confirmado recientemente por mostrando una mejora dramática en la fotoprotección después de la aplicación tópica de vitamina C, la vitamina E y la melatonina en combinación en comparación con las sustancias individuales solos (Garbard, 1999).

Los principales exponentes de los exfoliantes son los alfa-hidroxiácidos (AHA), el ácido glicólico derivado de la caña de azúcar y la molécula más pequeña de la familia muy empleado al 10% para renovación cutánea. Otros AHA son láctico, cítrico, málico, tartárico denominados ácidos de las frutas, el único β HA es el ácido salicílico. La posición adyacente hidroxilo-carboxilo confiere propiedades especiales de afinidad por la proteína y provoca un relajamiento entre los queratinocitos y desmosomas. Se produce una exfoliación química superficial que produce un aclaramiento y un proceso de aceleración del proceso de regeneración celular, con el resultado de un aspecto de la piel más joven (Draelos, 2007).

2.7.4. Control de calidad productos cosméticos

El objetivo del control de calidad del producto cosmético terminado es asegurar tanto el cumplimiento de las especificaciones establecidas para la formulación como la mantención de las características y composición del producto en forma constante de un lote de producción a otro.

Los análisis básicos o generales para el control de calidad de los productos cosméticos, particularmente de la forma cosmética emulsión que son exigidos por la autoridad son:

2.7.4.1. Evaluación sensorial u organoléptica

La evaluación sensorial nació en los Estados Unidos a mediados del siglo XX cuando se determinó la importancia del sabor y su aceptabilidad en los productos de la industria alimentaria, para luego extenderse a los distintos sectores de productos de consumo masivo.

La evaluación o análisis sensorial es un conjunto de técnicas para medir la percepción sensorial causada por un producto con los cinco sentidos (vista, oído, olfato, gusto, tacto). Permiten evaluar inmediatamente el estado en que se encuentra la muestra en estudio, permitiendo el reconocimiento primario del producto (Negrini, 2004)

De modo general se evalúan los siguientes: aspecto, color, olor, sabor, sensación al tacto.

Tabla 4.
Características principales que se valoran en el control de calidad de las emulsiones

Características del producto terminado	Prueba o ensayo	Verifica
Evaluación sensorial u organoléptica	Comparar con una muestra de referencia recientemente preparada o almacenada en condiciones adecuadas	Perceptibles a los sentidos
Aspecto	Visual: separado, turbio, precipitado	Estabilidad del producto
Color	Visual con ayuda de luz: normal, levemente modificado, modificado e intensamente modificado Espectrofotométrico: en la región visible, variaciones indican alteraciones en el color	Estabilidad del producto
Olor	Olfato: normal, levemente modificado, modificado e intensamente modificado.	Estabilidad del producto
Volumen de llenado		
Físicas Químicas		No perceptibles, detectan futuros problemas que pueden afectar la estabilidad y la calidad de su producto.
pH	Determinación colorimétrica: por medio de indicadores universales. Determinación potenciométrica: se utiliza el pHmetro	estabilidad de los ingredientes de la formulación, eficacia y seguridad del producto
Viscosidad	Se utilizan los viscosímetros capilares, de orificios y rotacionales. Determina si un producto presenta la consistencia y fluidez apropiada	Sí estabilidad es adecuada
Estabilidad preliminar	Visual, se emplea una centrífuga. Inestabilidad observada en forma de precipitación, separación de fases, formación de escamas (caking), coalescencia entre otras	Estabilidad futura del producto
Densidad	En el caso de líquidos o semisólidos se usa el picnómetro. En caso de polvos se usa la probeta y la balanza	incorporación de aire o la pérdida de ingredientes volátiles
Tipo de emulsión	Microscopio	Emulsión declarada
extensibilidad		



Identificación activo	Cromatografía	Funcionalidad del producto
Valoración del activo	Cromatografía	Funcionalidad del producto
Microbiológicas		
Recuento Aerobios totales		Higiene del proceso
Recuento coliformes totales		Verifica higiene del personal apego a MPG
Recuento mohos y levaduras		Verifica la calidad del aire y medio ambiente
Patógenos: Escherichia coli		Asegura la inocuidad de los productos Verifica la higiene del personal, su presencia indica que microorganismos patógenos de origen fecal pueden estar presentes
Pseudomona auroginosa		Causante de dermatitis y foliculitis y de infecciones de la piel
Staphylococcus aureus		Puede provocar en la piel impétigo, síndrome de la piel escaldada y foliculitis

Fuente: Resolución 1482 de la Comunidad Andina de Naciones

Elaboración: La autora

2.7.4.2. Análisis Microbiológico

Permite observar si el sistema de conservación es el adecuado en el caso de desarrollo de nuevos productos o cambios en la fabricación del producto y el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación que puedan garantizar las características microbiológicas conforme a los requisitos especificados.

La presencia de agua y componentes orgánicos en la formulación favorece el crecimiento de microorganismos.

2.7.4.2.1. Coliformes totales

El análisis puede realizarse tanto para identificar Coliformes Totales, como Coliformes Fecales y es muy importante para verificar y controlar la ejecución de Buenas Prácticas de Manufactura, el análisis de Coliformes Totales se sugiere para productos terminados si los productos fueron fabricados bajo normas de higiene y bajo las especificaciones de proceso adecuadas; en el caso de análisis de Coliformes fecales, se sugieren para productos recién elaborados ya que este análisis pondrá, en evidencia una posible contaminación por parte del personal que elabora los productos por una mala práctica de higiene y sanidad.

Escherichia Coli

Es una enterobacteria que forma parte de la flora normal en el intestino de los mamíferos sanos, aunque existen cepas que dañan al ser humano como la E.coli 0157:H7 y son causantes de graves enfermedades, por lo que la presencia de esta bacteria en productos preparados o fabricados indica una mala práctica de higiene por parte del personal con alguna enfermedad diarreica.

2.7.4.2.2. Hongos y levaduras

Este análisis se realiza típicamente para verificar la calidad del medio ambiente donde se elabora un producto, ya que la presencia de hongos y levaduras se incrementa en lugares muy fríos, húmedos o en ambientes con vapor que generen condensación; hay productos que por sus características son muy susceptibles al ataque de hongos y levaduras, por lo que es necesario realizar una análisis de estos microorganismos para verificar su concentración ya que además de tener un rápido crecimiento que acorta el tiempo de vida de anaquel de los productos, que son organismos que pueden esporularse y esperar a que las condiciones medio ambientales sean propicias para su crecimiento.

2.7.4.2.3. Bacterias aerobias

También conocidas como Mesófilos Aerobios o Análisis de Cuenta Total, estas bacterias son las que se encuentran comúnmente a nuestro alrededor, sea en agua, aire, tierra, superficies; es la cuenta de todas la bacterias aerobias (que viven gracias al oxígeno, al aire que respiramos), sin distinción, que nos permite conocer la carga bacteriana que contiene un alimento, una superficie, una cantidad determinada de agua o que hay en el aire, con este dato podemos comenzar a controlar nuestros procesos, nuestras áreas, nuestros procedimientos de limpieza, ya que es un buen indicador de que la forma en que se están haciendo las cosas es la correcta y está estandarizada.

Staphylococcus aureus

Es un microorganismo que produce una enterotoxina termoestable muy poderosa capaz de causar intoxicaciones alimentarias, es muy resistente a las condiciones ambientales y extremadamente difícil de erradicar, está presente en la piel de los animales y personas, además de sus fosas nasales y gargantas, se calcula que casi la totalidad de la población

humana puede ser portador de esta bacteria en algún momento a lo largo de su vida, por lo que su transmisión es muy fácil y rápida.

2.7.5. Estabilidad

Para determinar la estabilidad de los productos cosméticos tomamos como orientación bibliográfica la “Guía de estabilidad de productos cosméticos” proporcionada por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA, 2005). Esta guía detalla cómo debe realizarse el estudio de estabilidad donde toma en consideración la recolección de muestras, su almacenamiento, etc.

Los estudios de estabilidad tienen como objetivo evaluar la capacidad de un producto de mantener las características organolépticas, físico-químicas, microbiológicas y de seguridad y eficacia. Sirven como instrumento predictivo de posibles desvíos en la eficacia y seguridad definidas para el producto, durante su desarrollo.

No debemos olvidar que la funcionalidad del cosmético debe ser mantenida sin alteración según el efecto inicial propuesto, al igual que la seguridad del producto en cuanto a su uso. La calidad del producto se ve amenazada por factores externos y propios de la formulación del producto.

Entre los **factores externos** que alteran la estabilidad figuran: el tiempo porque el producto va envejeciendo, temperatura que cuando es muy alta puede por ejemplo disminuir la viscosidad y cuando es muy baja puede cristalizar sus componentes, luz y oxígeno favorecen la oxidación por la formación de radicales libres; la humedad que cambia el aspecto y favorece el crecimiento microbiano; el material de acondicionamiento; los microorganismos son un amenaza para la conservación del producto; y la vibración durante el transporte provoca separación de fases de una emulsión.

Como factores **internos o intrínsecos** tenemos: Incompatibilidad física como la cristalización, separación de fases, formación de grieta. Incompatibilidad química cuando hay variación de pH, reacciones de óxido reducción, reacciones de hidrólisis, interacción entre los ingredientes de la formulación y entre estos y el material de acondicionamiento.

Estabilidad acelerada.- Esta guía solicita realizar una prueba preliminar de centrifugación de los productos antes de proseguir con el estudio de estabilidad, sí el producto permanece estable se debe someter al estudio de la estabilidad preliminar.

La fuerza de la gravedad actúa sobre la muestra haciendo con que sus partículas se muevan en su interior. La prueba de centrifugación produce estrés en la muestra simulando un aumento en la fuerza de gravedad, aumentando la movilidad de las partículas y anticipando posibles inestabilidades. Esta determinación preliminar, debido a las condiciones en que es conducido, no tiene la finalidad de estimar la vida útil del producto, sino de auxiliar en la selección de las formulaciones. Proporciona datos para prever la compatibilidad de la formulación con el material de acondicionamiento.

La Prueba de anaquel.- También conocida como Estabilidad de Larga Duración o Shelf life, tiene como objetivo validar los límites de estabilidad del producto y comprobar el plazo de validez estimado en la prueba de estabilidad acelerada. Es utilizado para evaluar el comportamiento del producto en condiciones normales de almacenamiento. Se recomiendan evaluaciones periódicas hasta el término del plazo de validez

Prueba de compatibilidad entre formulación y material de acondicionamiento, en esta prueba, son evaluadas diversas alternativas de materiales de acondicionamiento para determinar la más adecuada para el producto.

Prueba de transporte y distribución, tienen la finalidad de predecir el comportamiento del producto en todo el sistema logístico, incluyendo manejo y transporte

2.7.6. Valoración de la eficacia

Una guía básica para iniciar el estudio de diseño del estudio y su protocolo para determinar la eficacia de un producto cosmético ha sido elaborado por Salter (1996), quién propone un cuestionario a seguir para la investigación de eficacia del producto.

En agosto de 1997, Colipa (actualmente Cosmetics Europe The Personal Care Association) publicó directrices para la evaluación de la eficacia de los productos cosméticos, con información general y algunas declaraciones acerca de las pruebas en humanos, evaluación instrumental y modelos no humanos. Proporciona los elementos esenciales que debe seguir la investigación, tales como la necesidad de un protocolo formal, una persona responsable, el objetivo y la pertinencia de los ensayos, el calendario, estadísticas y registrar e interpretar los resultados. Sin embargo, puede servir como un marco flexible para inspirar a los científicos cosméticos (Colipa, 2008).

La Declaración de Helsinki, adoptada en 1964 por la 18ª Asamblea Médica Mundial, es una recomendación ética guiar a los médicos en la investigación biomédica que involucra a seres humanos. Se ha modificado en cuatro ocasiones, la última en octubre de 1996. Su objetivo es proteger la integridad y el bienestar de un sujeto en un estudio biomédico asegurando evaluación adecuada del riesgo y la consideración de la ética por una junta de revisión independiente. Los participantes del estudio deben estar bien informados y otorgar aceptación por escrito el consentimiento informado (Serup, 2001).

La Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH), directriz para la buena práctica clínica (BPC de la ICH), que fue desarrollado principalmente para documentar los productos farmacéuticos, es una norma internacional de calidad ética y científica para el diseño, realización, la grabación y la comunicación de los ensayos que involucran la participación de sujetos humanos. El cumplimiento de esta norma ahora implementado internacional proporciona una garantía pública de que los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos del ensayo, en consonancia con los principios que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, y que los datos de los ensayos clínicos son creíbles.

Los ensayos en seres humanos deben llevarse a cabo de acuerdo con la intención y los principios fundamentales de la guía tripartita armonizada ICH para la buena práctica clínica, lo que le da estándares internacionales de calidad ética y científica para el diseño, registro y comunicación de los ensayos que involucran la participación de sujetos humanos, pero estricta la adhesión a esta directriz no es realista y por lo tanto no se considera obligatoria en la documentación de la eficacia de los productos cosméticos.

(Colipa, 2008).

2.7.6.1. Evaluación instrumental de eficacia en seres humanos usando técnicas no invasivas

Varios métodos biofísicos y computarizados para caracterizar objetivamente la estructura y función de la piel sin invadir la piel o interferir con la función de medida se han desarrollado en las últimas décadas (Serup, 2001).

Las técnicas caracterizan: propiedades de la superficie, como la descamación y la sequedad, el color y la pigmentación (colorimetría), el alivio y las arrugas (profilometría); estructuras

de la piel (ultrasonido de alta frecuencia, microscopía confocal); funciones tales como el flujo sanguíneo (escaneo láser Doppler), lípidos de la superficie y la producción de sebo (sebómetro), la evaporación del agua y sudor (evaporímetro); y otros parámetros.

Un grupo informal llamado EEMCO (Grupo Europeo para las mediciones de eficacia en cosméticos y otros productos de uso tópico) que incluye representantes de la industria, ha publicado varios comentarios introductorios sobre las técnicas de medición, como la colorimetría y la elasticidad de la piel, y un documento de orientación sobre la evaluación clínica de la sequedad que puede ser utilizado en la validación de los métodos instrumentales para medir la hidratación

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1. EVALUACIÓN DEL GRADO DE INCIDENCIA DE MELASMA EN LOS PACIENTES DE LA FEPSO

La incidencia de melasma en pacientes de la FEPSO se determinó mediante comunicación verbal con la Dra. Cecilia Cañarte, funcionaria de la fundación y directora de la presente investigación. Se revisaron estadísticas desde el año 2004 hasta el 2014.

El estado ecuatoriano a través de Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), no cuenta con estadísticas por categorización de afecciones de la piel de los pacientes que han acudido a las consultas de centros de salud y hospitales públicos.

3.2. DESARROLLO DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES

La parte experimental para dar cumplimiento con el objetivo general incluyó los siguientes pasos:

- Desarrollo de las fórmulas magistrales.
- Evaluación de la eficacia de los productos despigmentantes.

En el contexto del desarrollo de las fórmulas magistrales, se seleccionaron como ingredientes de la emulsión componentes inertes, un factor determinante para elegirlos fue su disponibilidad en el mercado. Para definir las concentraciones empleadas, se consideró las sugeridas por el proveedor de la materia prima, con ligeras modificaciones

La formulación de la crema base se necesita: una fase oleosa, una acuosa un emulsificante y el conservante.

.Para la **Fase Oleosa** se seleccionaron el etilhexyl-estearato, un éster de síntesis que proporciona una buena extensibilidad y tienen una sensación no grasosa, además proporciona un buen efecto lubricante. El glicol diestearato le da un efecto perlado que se relaciona con uno de los principios activos la concha nácar, visualmente agrada al usuario. El Cetylethylhexanoato es otro lípido que da consistencia a la emulsión. El butirospermum parkii butter aporta a la preparación una alta emoliencia.

La **fase acuosa** cuyo vehículo principal es el agua porque la emulsión que buscamos es del tipo O/A. La glicerina se adiciona más para reforzar al coloide protector una vez formado el gel fluido.

Se ha pensado en la utilización de dos **emulsionantes**, el de tipo aniónico que se *forma in situ* entre el ácido esteárico y la trietanolamina y un emulsionante no iónico como el polisorbato 80. Se refuerza la estabilidad de la emulsión con coloide protector como el polyacrilato de sodio.

El **conservante** que se empleo es el Fenoxietanol.

Para el desarrollo de las fórmulas magistrales se eligieron los dos **principios activos** cuya bibliografía indican menores riesgos para el paciente como son la arbutina y la concha nácar.

Sustancias Activas:

La arbutina utilizada en este estudio, es un producto de Sederma SAS, denominación química 4 hidroxifenil β D-glycopyranoside, CAS No 497-76-7. Ver ficha técnica en el anexo 1.

De la concha Nácar se utilizaron las valvas perladas de conchas marinas específicamente de la Pteria sterna, reducidas a polvo fino para ello se utilizó un pulverizador Sepor Pulverisette 0 que teóricamente redujo a 0.05 mm de tamaño y luego sometidas a radiación ultravioleta para eliminar la mayor parte de microorganismos.

3.2.1. Formulación cuantitativa de la Crema Base:

El cuadro a continuación relaciona todos los ingredientes en orden decreciente de concentración y de acuerdo con la Nomenclatura Internacional de Ingredientes cosméticos (INCI), su función dentro de la formulación y el anexo al que pertenece la sustancia.

Los ingredientes permitidos se consultaron en la página de internet www.agemed.es/actividad/pschb/docs/inventario_cosmet-junio06.pdf

Tabla 5.
Formulación cuali-cuantitativa de la crema base

N° CAS	DENOMINACIÓN INCI	%	FUNCIÓN	ANEXO
	Fase acuosa A			
7732-18-5	Aqua	55.30	Solvente	N/A
9003-04-7	Sodium polyacrilate	0.20	Incrementa la viscosidad	N/A
9005-65-6	Polisorbato 80	0.60	Surfactante emulsificante	N/A
56-81-5	Glycerin	0.50	Hidratante	N/A
602-71-6	Triethanolamine	1.50	Regulador pH	VI
	Fase oleosa B			
57-11-4	Stearic acid	15.50	Agente emulsificante	N/A
22047-49-0	Ethylhexil stearate	8.00	Acondicionador emoliente	N/A
63148-62-9	Dimethicone	3.00	Acondicionador emoliente	N/A
627-83-8	Glycol distearate	3.20	Incrementa la viscosidad	N/A
59130-69-7	Cetyl Ethylhexanoate	2.00	Acondicionador emoliente	N/A
19443-92-0	Butirospermun Parkii butter	1.00	Acondicionador emoliente	N/A
	Fase C			
122-99-6	Phenoxietanol	0.50	Preservante	VI
139-33-3	Disodium EDTA	0.05	Agente quelante	N/A

Elaboración: la autora

3.2.2. Elaboración de la emulsión o crema base:

Cantidad: 10 kg

3.2.2.1. Materiales y equipos

Tabla 6.
Materiales y equipos para la elaboración de la crema base

Materiales	Equipos
<ul style="list-style-type: none">○ Vasos de Precipitación○ Agitadores de vidrio○ Pipetas○ Termómetro○ Agitadores magnéticos○ Espátula○ Recipientes en acero inoxidable cap.5 litros	<ul style="list-style-type: none">○ Balanza○ Equipo para Baño maría○ Cocineta○ Viscosímetro Silverson L5M-.A

Elaboración: la autora

3.2.2.2. Preparación de la emulsión

Procedimiento:

- a) Se mezcló por separado la fase A, la fase B y los dos ingredientes de la fase C se disolvieron cada uno por separado con un poco de agua caliente.
- b) Se Calentó las fases A y B individualmente hasta 70 – 75°C utilizando el agitador magnético de temperatura controlada.
- c) Una vez obtenida la dispersión completa se colocó en el BM para mantener la temperatura indicada.
- d) Se adicionó la fase A sobre la fase B con agitación en el equipo Silverson L5M-A a una velocidad de 2200 rpm durante 15 minutos.
- e) Se visualizó si la emulsión estaba homogénea y estable, de lo contrario se agitó nuevamente con este equipo.
- f) A la emulsión obtenida se la dejó enfriar hasta 40°C y finalmente se adicionó la fase C, se mezcló lentamente con el objeto de no atrapar aire.

3.2.2.3. Adición de Las sustancias funcionales:

Una vez que se elaboró la base de la emulsión o de la crema se adicionó las diferentes sustancias funcionales según la crema a elaborar.

- a) Crema de Concha nácar: Con el contenido de la emulsión recién preparada y en proceso de enfriamiento, con el turbo en funcionamiento a una velocidad de 1100 rpm se adicionó el polvo de concha nácar en una concentración del 5% hasta obtener 1250 g. Mantener la agitación por 20 minutos.
- b) Crema o emulsión de Arbutina: A 1.225 g de la emulsión recién preparada y a temperatura ambiente se colocó la arbutina al 2% poco a poco con el turbo encendido a una velocidad de 1100 rpm y se dejó mezclar durante 20 minutos.
- c) Crema o emulsión de Arbutina más concha nácar: Se adicionó el 2% de arbutina y 5% de concha nácar a la emulsión recién preparada y cuando alcanzó la temperatura ambiente hasta completar 1250 g, manteniendo el turbo encendido a una velocidad de 1100 rpm y colocando los polvos lentamente. La agitación se mantiene durante 20 minutos.

3.2.2.4. Envase y empaque:

Tubos colapsibles de polietileno de baja densidad de capacidad para 50 g proveedor Proenfar.

Etiquetas blancas autoadhesivas con los nombres de las respectivas cremas.

Se envasaron las cremas cuidando las condiciones de higiene y las especificaciones de peso y volumen de llenado.

Se colocó la etiqueta alrededor del tubo de polietileno con número de lote y fecha de elaboración.

Se envasaron 50 cremas de cada tipo tomando en cuenta la crema base.

3.2.3. Control de calidad del producto terminado.

Una vez elaboradas las fórmulas se realizaron los respectivos análisis organolépticos, físicos químicos y microbiológicos, para el efecto se guardaron 10 muestras por cada producto. 3 muestras de cada crema fueron destinadas para el análisis microbiológico, las 5 muestras para el análisis físico químico y la dos restante de cada crema se guardará a temperatura ambiente como testigo de su elaboración o algún eventual procedimiento.

3.2.3.1. Análisis organolépticos:

Aspecto: Se observó visualmente y con ayuda de una espátula se removió la muestra para ver su homogeneidad y se tomó entre dos placas porta objetos una cantidad pequeña para analizar si existía granulosidad, cristalización, en general para ver si su aspecto era normal o si había variación.

Color: visualmente se comparó con la crema testigo y se observó sino existían cambios aparentes en su color, se empleó una lámpara de luz visible para facilitar la observación.

Olor: Se empleó el sentido del olfato y se hace comparación con la muestra de referencia o testigo, se detecta si existe alguna alteración.

3.2.3.2. Análisis Físico-químicos

pH: Se realizó una determinación potenciométrica previa calibración del equipo con soluciones buffer de pH4 y pH 7, cercanos a los pH que supuestamente tienen las muestras. Se empleó el medido de pH de marca Mettler, modelo Server multi.

Viscosidad: Para la medición de este parámetro se utilizó el viscosímetro de Brookfield rotacional .Se colocan 200 g de la crema en un vaso de precipitación se sumerge en el rotator se deja hasta la estabilización de la medición. Se anota.

Tamaño de partículas: Con la ayuda de un microscopio se observaron los tamaños de partículas para ver su homogeneidad.

3.2.3.3. Análisis Microbiológico

Se utilizó adaptaciones a las técnicas descritas en la Farmacopea USP 29 para el control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles.

- **Equipo y material empleado:**

- Autoclave marca Tutnauer modelo 3870 M
- Cámara de flujo laminar marca Forma Scientific modelo 1845
- Incubadora
- Pipetas automáticas y puntas desechables de 1 ml
- Tubos de ensayo 15 ml

- **Reactivos:**

- Alcohol antiséptico
- Placas 3M Petrifilm TM para aerobios totales
- Placas 3M Petrifilm TM para Scherichia coli
- Placas 3M Petrifilm TM para Staphylococcus aureus
- Agua peptonada 0.1%
- Twen 80

- **Microorganismos analizados.**

- Recuento de aerobios totales según método AOAC 990.12
- Recuento de coliformes totales según método AOAC 991.14
- Recuento de mohos y levaduras según método AOAC 997.02
- Para microorganismos patógenos.
- Coliformes y Scherichia coli REP según método AOAC 991.14
- Pseudomona aeruginosa REP según método AOAC
- Staphylococcus aureus

- **Procedimiento:**

3.2.3.3.1. Para aerobios totales, coliformes totales y mohos y levaduras.

Dilución.- Se procede a pesar 1 g de cada una de las muestras de crema en Tubos de ensayo estériles por separado y se diluye con 8 ml de agua de peptona 0.1%. Para facilitar la disolución, se añade 1 ml de Tween 80 y se agita hasta lograr una suspensión homogénea. De esta manera se obtiene la dilución 1:10.

Recuento en placa por vertido: se procede a sembrar 1 ml de la dilución (1:10) de cada crema sobre las 3 placas 3M Petrifilm, se realiza por duplicado para tener dos resultados por prueba. Se alza la cubierta y se coloca el 1 ml, se vuelve a cubrir tratando de no formar burbuja sí es posible puede utilizarse el anillo para cubrir todo el círculo de la placa. Finalmente se incubaron a 30 – 35°C durante 48 a 72 horas. Para el conteo de ufc de mohos y levaduras se incubaron entre 20 a 25°C por 5 a 7 días.

- *Lectura de resultados:* Mediante un contador de colonias, se realiza el conteo del número de unidades formadoras de colonias (ufc) que se desarrolla en cada caja; se hace un promedio de los resultados y se reporta el número de unidades formadoras de colonias por g de muestra (ufc/g). Ver tabla en resultados.

3.2.3.3.2. Identificación de Bacterias Patógenas

Dilución: se procede de la misma manera que en el Recuento de aerobios totales, de esta manera se obtiene la dilución 1:10.

Recuento en placa por vertido: se procede a sembrar 1 ml de la dilución (1:10) de cada crema y se transfiere a dos cajas Petri estériles por cada bacteria a identificar. Se agrega de inmediato, a cada caja, de 15 a 20 ml de agar previamente fundido y enfriado aproximadamente a 45 grados centígrados, dependiendo de la bacteria:

S. aureus Agar ASM

E. coli Agar EMB

P. aeruginosa Agar Cetrimide

Se mezcla con movimientos rotatorios y se deja solidificar a temperatura ambiente.

Se invierten las cajas Petri y se incuban a 30 – 35°C durante 48 a 72 horas.

Lectura de resultados: posterior al crecimiento observado en los diferentes medios selectivos, se verifica la presencia o ausencia de la bacteria en estudio.

3.2.4. Análisis de estabilidad de los productos terminados

La estabilidad de los productos se determinó por el método de ANVISA, mayo 2005, para estabilidad acelerada.

Se conservaron 20 muestras de cada crema para realizar los análisis posteriores de estabilidad. Todas las muestras se almacenaron en refrigeración y en frascos de vidrio para evitar posible incompatibilidad con el envase primario. La tapa del envase garantizó un buen cierre de tal forma que no permitió la salida de productos volátiles ni de vapor de agua.

3.2.4.1. Pruebas Físico-Químicas:

Se analizan los mismos parámetros y se mantienen las mismas especificaciones que para el producto recientemente terminado.

3.2.4.2. Pruebas Microbiológicas:

Se utilizan los mismos equipos y materiales que para el producto recientemente terminado y se aplican los métodos de la Farmacopea USP 29 mencionados en la fundamentación teórica.

3.2.4.3. Determinación de la estabilidad:

Prueba preliminar:

Antes de iniciar los estudios de estabilidad, se sometieron las cremas a la prueba de centrifugación, a 3.000 rpm durante 30 minutos. El producto se mantuvo estable, por consiguiente se continuó con el estudio sin necesidad de una reformulación.

3.2.4.3.1. Estabilidad acelerada:

Las muestras fueron sometidas a calentamiento en estufas, enfriamiento en refrigeradores, exposición a la radiación luminosa y al ambiente.

Duración de la prueba: 90 días

Temperatura alta: Estufa T $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$
Estufa T $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$
Estufa T $45 \pm 2^{\circ}\text{C}$
Estufa T $50 \pm 2^{\circ}\text{C}$

Temperatura Baja: Nevera T $-5 \pm 2^{\circ}\text{C}$
Congelador T $-5 \pm 2^{\circ}\text{C}$

Exposición a la radiación luminosa: Esta radiación puede alterar el color y olor lo que indica una posible degradación de los componentes, la prueba se llevo dejando los frascos del producto expuestos directamente a la luz solar.

Período de las pruebas: tiempo 0, a los 45 días finalmente hasta los 90 días (3 lecturas).

No se realizó el estudio del sistema conservante del producto.

3.3. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LOS PRODUCTOS DESPIGMENTANTES O ACLARADOR DE LOS PRODUCTOS EN ESTUDIO

Para esta evaluación se necesitaron los siguientes elementos:

- Los productos de formulación magistral a evaluar
- Elección de un protector solar del mercado local.
- Los pacientes voluntarios con quienes se realizó la evaluación
- El instrumento de medición de las variaciones de pigmentación en el rostro de las personas en estudio.

3.3.1. Diseño Experimental de la Evaluación de la Eficacia:

Conocemos que la arbutina es un principio activo que tiene efecto despigmentante, al adicionar la concha nácar puede ejercer un efecto sinergista que dé lugar a una mejor despigmentación o disminución de la melanina en la piel. Para este análisis se utilizaron técnicas biofísicas no invasivas con la participación de voluntarios humanos.

Este estudio comparativo de la eficacia despigmentante es un test “*in vivo*”, donde la eficacia cosmética de las formulaciones se estableció mediante un estudio experimental, cuyas variable dependiente es el índice de melanina, su variación que se manifiesta por la disminución en la visibilidad de las manchas oscuras en el rostro, dependerá del tiempo, por el uso diario del agente despigmentante. La eficacia del producto se medirá mediante datos instrumentales del índice de melanina. Como instrumento de medición de la pigmentación de la piel se utilizará un equipo MPA5 de la casa comercial Microcaya y la sonda de medición del índice de melanina denominado Mexameter mx 18.

Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a los distintos tratamientos que se aplicaron todas las noches durante tres meses.

El protocolo del estudio de eficacia sigue las normas de “La Guía para la Evaluación de la Eficacia de Productos cosméticos” (2008) de La Asociación de Cosméticos, Perfumistas y Productores de productos Higiénicos de Europa hasta hace un año conocido como COLIPA y actualmente su denominación es Cosmetics Europe – The Personal Care Association.

3.3.2. Universo de pacientes voluntarios:

3.3.2.1. Descripción de la muestra:

Los pacientes con melasma incluidos en este estudio proceden de los sujetos que acudieron a la Fundación Ecuatoriana de la Psoriasis con sede en la ciudad de Quito. A todos ellos se les proporcionó la información necesaria acerca de los motivos o propósitos del trabajo.

Previo consentimiento firmado se seleccionaron 60 pacientes con melasma sin distinción de sexo o color de piel que cumplieron con los criterios de inclusión.

3.3.2.2. Criterios de inclusión:

- Pacientes que utilicen habitualmente cosméticos, dispuestos y capaces de adherirse a los requerimientos de los estudios
- Comprendidos entre las edades de 25 a 65 años.
- Con un área hiperpigmentada entre 10% y 35% de la superficie facial,
- Que no hubiesen recibido tratamiento por lo menos de 3 meses.
- Se comprometan a cumplir con los procedimientos de prueba e ir a la fundación en los días y horas asignadas y evaluaciones instrumentales que estén programadas.

3.3.2.3. Criterios de Exclusión

- Pacientes con otra dermatopatía diferente al melasma.
- Enfermedades infecciosas agudas de gravedad o en convalecencia.
- Melasma con algún tipo de dermatitis.
- Alergia o reactividad a productos cosméticos de la misma categoría de los que estamos probando
- Realizar o haber realizado un tratamiento con un producto despigmentante o que contenga vitamina A ácida o sus derivados al menos en los 3 meses previos al inicio del estudio.
- Gestantes o mujeres que estén amamantando, o con tratamiento de anticonceptivos o quistes ováricos o miomas.

3.3.2.4. Grupos y tratamiento:

Un total de 60 pacientes entraron a formar parte del estudio a quienes se les entregó un kit codificado que contenía la crema y un protector, el mismo para todos los participantes con el fin de eliminar errores en las mediciones por uso de protectores con diferentes espectros de protección. Los sujetos fueron divididos en 4 grupos de acuerdo con el tratamiento recibido y el protocolo diseñado. La muestra estudiada se distribuyó de la siguiente forma:

Tabla 7.
Distribución de los grupos de tratamiento

GRUPO	n	TRATAMIENTO RECIBIDO
1	15	Crema base
2	15	Arbutina
3	15	Arbutina y Concha Nácar
4	15	Concha nácar

Elaboración: la autora

- Grupo 1.- Constituyó el grupo blanco con el cual se comparó la intervención experimental, el mismo que fue tratado únicamente con un protector solar.
- Grupo 2.- Se aplicó la crema de arbutina en la noche y filtro solar en el día.
- Grupo 3.- Se aplicó la crema de arbutina más la concha nácar en la noche y filtro solar en el día.
- Grupo 4.- Se aplicó la crema de concha nácar en la noche y filtro solar en el día.

De los 60 sujetos, 5 eran varones (8.3%) y 55 mujeres (91.7), con edades comprendidas entre los 25 y 65 años. Por sexo y edades la distribución fue la siguiente:

Tabla 8.
Distribución de los grupos de tratamiento en función del sexo y la edad.

SEXO: MUJER / VARÓN	RANGO DE EDAD
6 / -	≤ 30
16 / 1	31 - 40
20 / 2	41 - 50
10 / 2	51 - 60
3 / -	≥ 61

Elaboración: la autora

3.3.3. Condiciones experimentales de aplicación y pauta terapéutica

Se trabajó con un tipo de enmascaramiento doble ciego: el paciente desconoció a qué grupo pertenecía; por otro lado, el investigador también ignoró a qué grupo perteneció el paciente a quién le observó, con el objeto de eliminar sesgos en la investigación por causa de la sugestión de los panelistas y del investigador.

A todas las personas participantes se les dio instrucciones de uso de los productos, durante 1 hora recibieron una explicación de los requerimientos del estudio, firmaron un documento de consentimiento de su participación y la doctora dermatóloga a cada paciente les abrió una historia clínica ver Anexo N°. 9 en la que constaban los datos personales, edad, sexo, tipo de piel. Características clínicas del melasma como el momento de aparición de las primeras manchas, número, tamaño forma de las hiperpigmentaciones, su localización, factores desencadenantes, hábitos.

En todos los casos se colocaron el filtro solar en todo el rostro cada 2 a 3 horas hasta las 17 horas en el día.

Cada grupo se aplicó en su domicilio la crema despigmentante según las condiciones que se indican.

Zona de aplicación: el rostro

- Modo de empleo: Aplicar sobre la piel limpia y seca.
- Cantidad de producto por aplicación: la medida indicada \pm 1 g.

- Modo de aplicación: Aplicar uniformemente con un ligero masaje hasta total absorción.
- Frecuencia de uso: Aplicar una vez por día en la noche cuando va a acostarse, durante 3 meses.
- Tiempo de contacto: toda la noche mientras duerme
- Advertencias y restricciones de uso:
 - No olvidar el uso diario durante las horas del día del protector solar.
 - No aplicar ningún otro producto que los indicados.
 - Evitar el contacto de la ropa con el área que acaba de colocarse el producto.
 - No exponerse al sol de manera intensa durante este periodo.
 - No bañarse en el mar o piscina tampoco baños turcos o sauna durante los meses de prueba.
 - No utilizar maquillaje en la zona experimental (rostro) los días de control en la Fundación para Psoriasis.
 - No recibir tratamientos antialérgico, antiinflamatorio, no tomar fármacos o suplementos dietéticos que contengan caroteno.
 - Respetar escrupulosamente las condiciones de uso de los productos a estudiar.

3.3.3.1. Control del cumplimiento del protocolo de aplicación

En cada medición se les preguntó a los voluntarios de las condiciones de aplicación, para apreciar las eventuales desviaciones de las condiciones experimentales impuestas, para que corrijan y continúen con el protocolo propuesto.

A inicio del estudio y al final se controló el peso de los productos entregados. Se comparó el consumo promedio real de los voluntarios con el consumo teórico definido a inicio de la investigación.

Se interrumpió el tratamiento cuando el paciente por razones médicas o voluntarias no pudo continuar la terapia.

Se consideró fracaso terapéutico cuando el paciente no asistió más a los controles.

Para efectos de resultados y análisis estadístico se consideraron los tratamientos que cumplieron los 60 días y más.

3.3.4. Evaluación de la eficacia

3.3.4.1. Principio

Se determinó el efecto despigmentante de cada uno de los dos productos comparando el color de la piel al inicio y al final de la aplicación y luego se identificó el producto más efectivo.

Se realizaron evaluaciones, una medición inicial D_0 y después de la aplicación cada 15 días durante 3 meses. Se llevó un registro de las mediciones del color de las manchas y documentos fotográficos al inicio y final del tratamiento en posiciones de frente y lateral de los pacientes. La Dra. Cecilia Cañarte, Directora del presente estudio, realizó en forma paralela el presente seguimiento de evaluación a los voluntarios en prueba en forma mensual.

La variable evaluada constituyó el índice de melanina existente en la piel del rostro demostrado en la visibilidad de la variación de las manchas en función del tiempo.

3.3.4.2. Equipo.

La respuesta a la terapéutica se evaluó utilizando un instrumento de medición denominado mexaméter que se expresa en forma de datos numéricos, cuyos valores fueron objeto de un tratamiento estadístico específico.

Los voluntarios se mantuvieron bajo ciertas condiciones ambientales durante 15 minutos antes de realizar las mediciones y durante las mismas, a una temperatura de $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa del $45\% \pm 15\%$.

Se realizaron las medidas de las manchas cuyo diámetro fue igual o mayor al del diámetro de la sonda del equipo. Se midió el índice de melanina de 3 manchas de las más representativas y se realizaron cinco mediciones de cada una por cada voluntario y una zona no pigmentada de la piel alrededor de la mancha. Los resultados se expresaron como valores promedio del “Índice de melanina”.

3.3.5. Evaluación clínica dermatológica

A D₀: Impresión General del Paciente (PGI) Se evaluó con la siguiente escala:

- 5: Extrema

- 4: Severa
- 3: Moderada
- 2: Leve
- 1: Ausente

D_0 día inicial del tratamiento.

A Dr: Escala de Mejoramiento Estético Global (gais) (Global Aesthetic Improvement Scale)

- 4= Totalmente mejorado: Resultado cosmético óptimo.
- 3= Muy mejorado: Marcada mejoría en la apariencia con respecto a la condición inicial, pero no completamente óptimo.
- 2= Mejorado: Mejoramiento obvio en la apariencia con respecto a la condición inicial, pero un retratamiento sería aconsejable.
- 1= Sin cambios: La apariencia es esencialmente la misma que en la condición inicial.
- 0= Peor: La apariencia es peor que la condición inicial.

D_f día del tratamiento

3.4. TRATAMIENTO DE LOS DATOS Y RESULTADOS

Los datos se irán registrando quincenalmente por el tiempo de 90 días, al final se realizará la evaluación

Se obtendrán los siguientes resultados:

Valor del índice de melanina promedio en el tiempo inicial (M_0)

Valor del “índice de Melania” promedio en el tiempo final de la investigación (M_f)

Diferencias entre el valor del índice de melanina final e inicial (ΔM) por cada voluntario y su porcentaje de variación de la diferencia del índice de melanina a los 90 días (D_f) en comparación con el índice a tiempo inicial (D_0)

Los datos obtenidos serán presentados tanto en tablas como en gráficos

Se calculará además:

3.4.1. El porcentaje de voluntarios “reactivos”

Voluntarios para los cuales el porcentaje de variación de ΔM (índice de melanina) a D_f en comparación con D_0 es superior o igual al 10%.

3.4.2. El porcentaje medio de despigmentación de la piel debido al efecto del producto

Para los voluntarios “reactivos” (porcentaje de variación de ΔM a D_f en comparación con D_0)

3.4.3. Los resultados del análisis estadístico de los datos

Comparación de los valores obtenidos a D_0 y D_f mediante un test estadístico apropiado.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

4.1. RESULTADOS DEL GRADO DE INCIDENCIA DE MELASMA EN LOS PACIENTES DE LA FEPSO.

En el año 2004 el melasma ocupó el quinto lugar de consultas de la FEPSO, constituyendo el 9% de las consultas.

En el año 2011 subió al segundo puesto del total de consultas.

En el año 2014 se mantuvo en el segundo lugar del total de las consultas, correspondiendo al 32% de las consultas.

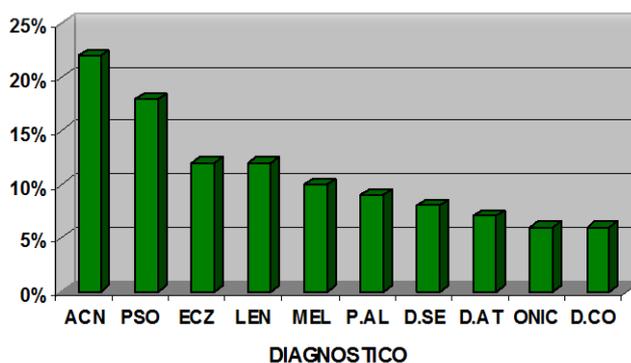


Figura 14. Estadísticas de consulta en la fepto año 2004

Fuente: Dra, Cecilia Cañarte FEPSO

Autora: Dra. Cecilia Cañarte, 2014

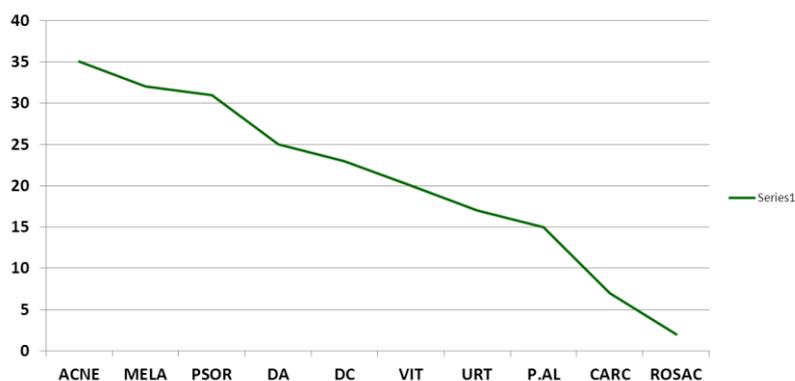


Figura 15. Estadísticas de consulta en la FEPSO año 2014

Fuente: Dra, Cecilia Cañarte FEPSO

Autora: Dra. Cecilia Cañarte, 2014

4.1.1. Control de calidad de Las Cremas elaboradas

4.1.1.1. Determinación de los parámetros organolépticos y físico-químicos:

Cada producto elaborado cumple con las especificaciones establecidas las mismas que se encuentran en el cuadro adjunto al igual que los resultados de las pruebas realizadas, esto permitirá mantener las características de posteriores producciones.

Para determinar el valor de los parámetros cuantificados, se tomaron dos mediciones de la misma muestra y se obtuvo el promedio.

Tabla 9.
Resultados de las propiedades organolépticas y físico químicas de las cremas despigmentantes

CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO					
	Parámetro / Especificación	CB	CN	Ab	AbCN
Físico Químico	Aspecto: crema consistente homogénea	✓	✓	✓	✓
	Color: blanca a ligeramente crema	blanca	crema	blanca	crema
	Olor : sin olor	✓	✓	✓	✓
	Viscosidad: 500 a 600 mPa	✓	✓	✓	✓
	pH : 6 – 7.5	6.0	7.5	6.3	7.0
Envase-empaque	Peso Neto: 50 ± 0.5 g	✓	✓	✓	✓
	Peso Bruto: 55 ± 0.5 g	✓	✓	✓	✓

Elaboración: la autora

CB crema base

CN crema de concha nácar

Ab crema de arbutina

AbCN crema de arbutina con concha nácar

Se puede observar que el pH de las cremas de concha nácar más arbutina y de la concha nácar sobrepasan el pH neutro, conocemos que los carbonatos tienen pH alto por ello confieren un pH un poco más del pH neutro a los productos preparados, el mismo que no puede ser corregido porque habría descomposición de los carbonatos a CO₂ más agua.

4.1.1.2. Determinación Microbiológica de las cremas:

El control microbiológico de los productos cosméticos no estériles, involucró la realización de dos tipos de ensayos:

- a. Recuentos microbianos
- b. Investigación de microorganismos específicos

Tabla 10.
Resultado del análisis microbiológico de las cremas despigmentantes

PARÁMETROS	UNIDAD	RESULTADO	MÉTODO UTILIZADO
Recuento de Aerobios Totales	ufc/g	≤ 10	AOAC 990.12
Recuento de coliformes Totales	ufc/g	≤ 10	AOAC 991.14
Recuentos de mohos y levaduras	ufc/g	≤ 10	AOAC 997.02

Elaboración: la autora

La determinación microbiológica de las cremas despigmentantes se realizó en las instalaciones del Laboratorio del Cibavi de la Universidad Politécnica Salesiana. Estos resultados nos confirman que las cremas cumplen con la normativa establecida por la Comisión Europea que para este tipo de productos (cremas) es menor de 100 ufc /g en 0.5 g o ml de producto.

Por tratarse de productos no estériles se procedió a identificar microorganismos específicos o patógenos para confirmar que el producto es seguro para su uso y estabilidad, obteniendo el siguiente cuadro de resultados:

Tabla 11.
Resultado del análisis microorganismos patógenos de las cremas despigmentantes

PARÁMETROS	UNIDAD	RESULTADO	MÉTODO UTILIZADO
Scherichia coli	ufc/g	ausencia	AOAC 991.14
Pseudomona aeruginosa	ufc/g	ausencia	AOAC 997.02
Staphylococcus aureus	ufc/g	ausencia	AOAC 997.14

Elaboración: la autora

Los resultados observados nos confirman que las cremas despigmentantes cumplen con las especificaciones establecidas por la Comisión Europea que establece ausencia de estos microorganismos en 0,1 g o ml del producto.

4.2. ESTABILIDAD

Prueba preliminar:

Se sometieron las cremas a la prueba de centrifugación, a 3.000 rpm durante 30 minutos. Los productos permanecieron estables, no se evidenció precipitación o separación de las emulsiones, lo que indica que no fue necesaria una reformulación. Por lo tanto se continuó con la prueba de estabilidad

4.2.1. Estabilidad Acelerada:

Tiempo de duración del estudio: 90 días

Intervalos de tiempo en las que se realizó las mediciones: Se realizó al inicio de la elaboración, luego de 45 días y por último al cumplirse los 90 días.

Por el tiempo disponible se convino en realizar una estabilidad acelerada para analizar el estado del producto, si la formulación es la más adecuada y si va a ser un producto seguro para la persona que usa y si va a mantener su funcionalidad, esto hubiese sido ideal, pero la falta de un patrón para la curva de calibración de la arbutina, no fue posible una valoración cuantitativa del principio activo que está destinado a cumplir una función dentro de la formulación.

4.2.1.1. Resultados de los parámetros organolépticos y físico- químicos de las cremas despigmentantes.

Los resultados que se muestran a continuación son producto de la medición por duplicado de los parámetros organolépticos y físico químicos, de las muestras que se guardaron en los frascos de vidrio, las mediciones se realizaron por cada crema.

Tabla 12. Resultado de la estabilidad de los parámetros organolépticos y físico-químicos de las cremas depigmentantes

CARACTERÍSTICAS	PARÁMETRO	ESPECIFICACIÓN	TIPO DE CREMA	DO	D45	D90	
Organoléptica	Aspecto:	Crema consistente, homogénea	CB	✓	✓	✓	
			CN	✓	✓	✓	
			Ab	✓	✓	✓	
			AbCN	✓	✓	✓	
	Color:	Blanca a ligeramente crema	CB	✓	✓	✓	
			CN	✓	✓	✓	
			Ab	✓	✓	✓	
			AbCN	✓	✓	✓	
	Olor :	Sin olor	CB	✓	✓	✓	
			CN	✓	✓	✓	
			Ab	✓	✓	✓	
			AbCN	✓	✓	✓	
	Físico-Químico	Viscosidad:	Alta	CB	✓	✓	✓
				CN	✓	✓	✓
				Ab	✓	✓	✓
				AbCN	✓	✓	✓
pH :		6 - 7,5	CB	6	6	6	
			CN	7.2	7.4	7.5	
			Ab	6.2	6.2	6.2	
			AbCN	7	7.1	7.3	

Elaboración: la autora

Según los datos expuestos, no ocurrió ningún cambio aparente en los productos elaborados y que fueron entregados a los panelistas para ser evaluados en su eficacia. El resultado de estos parámetros nos indica que las cremas son estables.

4.2.1.2. Resultado de los parámetros microbiológicos.

Tabla 13.
Resultado del análisis microbiológico en el estudio de la estabilidad de las cremas despigmentantes

PARÁMETROS MICROBIOLÓGICOS	TIPO CREMAS	UNIDAD	D0	D45	D90
Recuento de aerobios totales	CB	ufc/g	≤ 10	≤ 10	≤ 10
	CN	ufc/g	≤ 10	≤ 10	≤ 10
	Ab	ufc/g	≤ 10	≤ 10	≤ 10
	ABCN	ufc/g	≤ 10	≤ 10	≤ 10
Recuento de coliformes totales	CB	ufc/g	≤ 10	≤ 10	≤ 10
	CN	ufc/g	≤ 10	≤ 10	≤ 10
	Ab	ufc/g	≤ 10	≤ 10	≤ 10
	ABCN	ufc/g	≤ 10	≤ 10	≤ 10
Recuento de Mohos y levaduras	CB	ufc/g	≤ 10	≤ 10	≤ 10
	CN	ufc/g	≤ 10	≤ 10	≤ 10
	Ab	ufc/g	≤ 10	≤ 10	≤ 10
	ABCN	ufc/g	≤ 10	≤ 10	≤ 10

Elaboración: la autora

En cada una de las cajas petrifilm sembradas hubo ausencia de unidades formadoras de colonias, solamente a los 90 días en el caso de la crema de concha nácar dio resultado que 0.1g de muestra dieron lugar al crecimiento de 6 ufc/g; en el caso de la crema concha nácar más arbutina también se desarrolló por cada 0.1 g 10 ufc/g. En definitiva cumple con las especificaciones determinadas por la Comisión Europea que indica que por 0.5 g se permiten ≤ 100 ufc/g.

4.3. RESULTADOS DE LA EVALUACION DE LA EFICACIA DE LAS CREMAS DESPIGMENTANTES

De toda la población de pacientes que asistían a la Fundación Ecuatoriana de la Psoriasis con problemas de melasma, se seleccionó una muestra de 60 pacientes sin distinción de sexo o color de piel que cumplieron con los criterios de inclusión y que aceptaron participar voluntariamente y firmaron un formulario de consentimiento y compromiso para cumplir con los protocolos establecidos y el de asistir a los controles que permitirían llevar a buen término el presente estudio.

Sin embargo siempre existen inconvenientes y en este caso hubo interrupciones y fracasos de tratamiento como se explica en la metodología de este estudio

A continuación se presenta una tabla del cumplimiento de los sujetos voluntarios.

Tabla 14.
Cumplimiento de los sujetos voluntarios

% PANELISTAS	n SUJETOS	TRATAMIENTO	OBSERVACIÓN
1.7	1	Interrumpido	Se irrita el rostro por aplicación del producto
18.3	11	fracasado	Panelistas no asisten a los controles
33.3	20	incompleto	Cumplen controles entre hasta los 60 días
46.7	28	A término	Cumplen los controles hasta los 90 días

Elaboración: la autora

Para tener un número representativo de sujetos se tomó en cuenta desde los sujetos que cumplieron 60 días en adelante con el protocolo a ellos informado, que consta en el anexo.

Por ello, para efectos de tratamientos estadísticos hemos tomado en cuenta a los 48 sujetos que se realizaron cinco mediciones, es decir hasta los 60 días de tratamiento, aquellas mediciones que llegaron a término de los 90 días fueron eliminadas.

4.3.1. Resultados de la Evaluación clínica dermatológica

Ésta es una evaluación subjetiva que permite dar a conocer sí visiblemente hubo mejoría en el paciente (sujeto de investigación), permite la identificación precoz sí hubieron resultados positivos los tratamientos aplicados.

PGI = a D₀ impresión General del Paciente: extrema 5, severa 4, moderada 3, leve 2 y ausente 1

GAIS = a D_f escala de mejoramiento global: totalmente mejorado 4, muy mejorado 3, mejorado 2, sin cambios 1 y peor 0.

Tabla 15.
Valores de la evaluación clínica dermatológica por voluntario

SUJETOS	PGI	GAIS	SUJETOS	PGI	GAIS
1	2	2	30	2	1
3	3	2	31	3	1
4	3	2	32	2	3
6	4	2	33	2	2
7	4	1	35	2	1
8	3	2	36	3	2
10	3	3	37	3	1
11	4	2	38	4	1
12	4	2	40	2	1
13	2	1	41	3	2
14	3	1	42	4	1
16	2	2	43	4	2
17	4	3	44	3	2
18	3	2	45	4	1
19	4	3	46	3	3
20	3	3	47	4	1
21	2	2	48	3	2
23	2	3	49	2	1
24	2	2	50	4	3
25	2	2	51	3	2
26	3	1	52	4	2
27	4	2	56	4	2
28	4	1	57	4	2
29	3	3	58	3	1

Elaboración: la autora

De los 48 sujetos analizados, el 18.8% (9) resultan muy mejorados; el 47.9% (23) han mejorado y el 33.3% (16) no ha tenido cambios.

4.3.2. Resultados del tratamiento de datos

Tabla 16.
Resultados de las variaciones del índice de melanina a d_0 y a d_f por voluntario

n	PANELISTAS	MEDICION DEL INDICE DE MELANINA M					ΔM	
		D0	D15	D30	D35	D60	D60 - D0	%
1	1	498.3	458.9	450.0	448.0	444.6	53.7	10.8
2	3	383.0	343.2	333.4	321.5	303.7	70.2	18.8
3	4	327.3	295.9	292.0	285.8	282.1	45.2	13.8
4	6	467.9	423.6	415.3	408.2	397.8	70.1	15.0
5	7	428.5	456.2	468.1	443.0	433.0	0.0	0.0
6	8	495.1	487.8	461.3	380.1	438.8	56.3	11.4
7	10	416.5	376.3	348.3	330.8	316.7	99.8	24.0
8	11	379.3	357.8	340.5	330.2	310.9	68.4	18.0
9	12	368.3	345.3	333.7	325.9	317.7	50.6	13.7

10	13	389.3	373.2	365.5	366.0	366.3	23.0	5.9
11	14	306.8	285.9	278.6	273.5	268.8	26.9	8.8
12	16	358.5	329.5	318.1	312.3	302.1	56.4	15.7
13	17	509.0	427.6	428.0	376.1	339.5	169.5	33.3
14	18	298.4	286.3	246.3	240.1	237.5	60.9	20.4
15	19	335.3	280.6	259.5	249.4	248.4	86.9	25.9
16	20	351.0	278.1	268.1	271.3	270.0	81.0	23.1
17	21	312.3	280.0	277.3	270.8	263.7	48.6	15.6
18	23	356.8	299.6	273.2	255.7	223.8	133.0	37.3
19	24	518.0	471.2	454.4	449.6	445.4	72.6	14.0
20	25	237.5	206.4	198.2	195.3	188.8	48.7	20.5
21	26	376.5	443.3	398.2	398.2	375.1	0.0	0.0
22	27	526.3	475.8	432.6	427.1	424.5	101.8	19.3
23	28	441.5	430.1	443.2	421.6	416.6	24.9	5.6
24	29	460.8	395.0	359.0	324.4	300.4	160.4	34.8
25	30	373.3	371.3	373.8	380.0	371.3	0.0	0.0
26	31	304.3	360.0	355.2	348.2	340.1	0.0	0.0
27	32	403.4	364.4	338.5	317.9	304.1	99.3	24.6
28	33	195.5	185.3	180.8	176.3	171.8	23.7	12.1
29	35	179.8	183.8	178.4	181.1	179.7	0.0	0.0
30	36	361.8	341.6	336.8	329.9	322.6	55.2	14.6
32	38	273.2	274.7	275.1	274.6	276.3	0.0	0.0
33	40	368.8	350.4	340.2	343.3	342.1	26.7	7.2
34	41	469.0	443.5	435.9	416.3	398.2	70.8	15.1
35	42	341.6	336.6	325.9	315.5	313.3	28.3	8.3
36	43	410.4	398.6	385.2	380.0	378.3	38.2	11.0
37	44	457.4	387.0	387.5	389.7	388.6	68.8	15.0
38	45	270.3	272.3	272.3	280.9	315.4	0.0	0.0
39	46	441.5	348.4	348.8	349.9	344.5	97.0	22.0
40	47	306.7	303.0	303.5	300.9	305.8	0.0	0.0
41	48	289.8	255.6	257.4	246.9	241.0	48.8	16.8
42	49	381.0	418.7	372.7	412.3	371.3	0.0	0.0
43	50	338.6	276.8	271.3	269.0	260.9	77.7	22.9
44	51	337.4	303.6	299.6	280.4	279.9	57.5	17.0
45	52	580.1	534.9	529.7	510.3	500.0	80.1	13.8
46	56	421.9	390.0	385.6	382.1	379.9	45.8	11.3
47	57	209.0	193.3	188.4	183.8	181.1	27.9	13.4
48	58	251.2	252.9	250.2	255.3	249.3	0.0	0.0

Elaboración: la autora

Donde:

n = número de sujetos

Sujeto = N° de la crema que se le entregó.

M_0 = Valor del índice de melanina promedio en el tiempo inicial.

M_{15} = Valor del índice de melanina promedio a los 15 días de tratamiento.

M_{30} = Valor del índice de melanina promedio a los 30 días de tratamiento.

M_{45} = Valor del índice de melanina promedio a los 45 días de tratamiento.

M_f = Valor del índice de Melanina promedio en el tiempo final de la investigación

$M_f - M_0$ = Diferencias entre el valor del índice promedio de melanina final y el índice promedio inicial (ΔM) por cada voluntario

% = porcentaje de variación desde el inicio hasta el final del tratamiento.

4.3.3. El porcentaje de voluntarios “reactivos”:

Del total de 48 sujetos voluntarios, 66.7% (32) de ellos se encuentra sobre el 10% de $\% \Delta M$ corresponde a sujetos reactivos que han respondido a los tratamientos.

4.3.4. El porcentaje medio de despigmentación de la piel debido al efecto de los productos:

De todos los sujetos reactivos, es decir, de los 32 sujetos se suman los $\% \Delta M$ y se obtiene el promedio, siendo este, del 18.6%.

4.3.5. Resultados del análisis estadístico de los datos:

El tratamiento de los datos obtenidos a D_0 y D_f se los hace mediante el uso del programa estadístico SPSS versión 18.

Queremos conocer sí hay diferencia entre los tratamientos y cuál es el mejor para lo cual vamos a utilizar el método de ANOVA de un solo factor porque sólo queremos comprobar el efecto despigmentante de los tratamientos sin considerar las variables como la edad, sexo, etc. de los voluntarios y porque se aplica en el estudio de dos o más tratamientos.

En el momento de realizar el análisis de datos, la investigación de doble ciego se revela para analizar que ha sucedido con cada grupo; así tenemos la tabla de grupos de tratamientos con el # correspondiente de cada voluntario.

Tabla 17.
Grupos de voluntarios por tipos de crema

TRATAMIENTO	n	VOLUNTARIO
CB	10	7, 26, 30, 31, 35, 38, 45, 47, 49 y 58
CN	14	1, 8, 12, 13, 14, 28, 33, 37, 40, 42, 43, 52, 56 y 57
Ab	13	3, 4, 6, 11, 16, 21, 24, 27, 36, 41, 44, 48 y 51
AbCN	11	10, 17, 18, 19, 20, 23, 25, 29, 32, 46 y 50

Elaboración: la autora

Para aplicar ANOVA, primero se comprobó la distribución normal de los datos, con la prueba de Kolmogorov-Smirnov

4.3.5.1. Prueba de normalidad de los datos (porcentajes)

Pruebas no paramétricas

Tabla 18.
Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

		Porcentaje de despigmentación
N		48
Parámetros normales ^{a,b}	Media	12,7417
	Desviación típica	10,79610
Diferencias más extremas	Absoluta	,095
	Positiva	,059
	Negativa	-,095
Z de Kolmogorov-Smirnov		,660
Sig. asintót. (bilateral)		,776

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Autor: Software SPSS

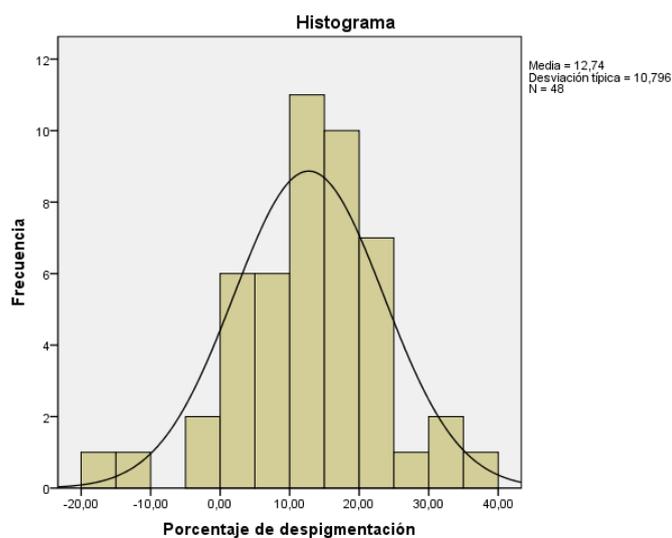


Figura 16. Distribución normal de los valores obtenidos de IM
 Autor: Software SPSS

Mediante Anova obtenemos:

Estadística descriptiva

Gráfico de las medias

4.3.5.2. Análisis Estadísticos Descriptivos

Tabla 19.
 Porcentaje de despigmentación

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
CB	10	-2,6200	6,31837	1,99804	-7,1399	1,8999	-16,70	2,50
CN	14	10,0214	2,86522	,76576	8,3671	11,6758	5,60	13,80
Ab	13	16,0538	1,78401	,49480	14,9758	17,1319	13,80	19,30
AbC	11	26,2545	5,99422	1,80733	22,2276	30,2815	20,40	37,30
N Total	48	12,7417	10,79610	1,55828	9,6068	15,8765	-16,70	37,30

Autor: Software SPSS

4.3.5.3. ANOVA de un factor

Tabla 20.
Datos de anova de un factor

Porcentaje de despigmentación

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	4614,598	3	1538,199	78,378	,000
Intra-grupos	863,519	44	19,625		
Total	5478,117	47			

Autor: Software SPSS

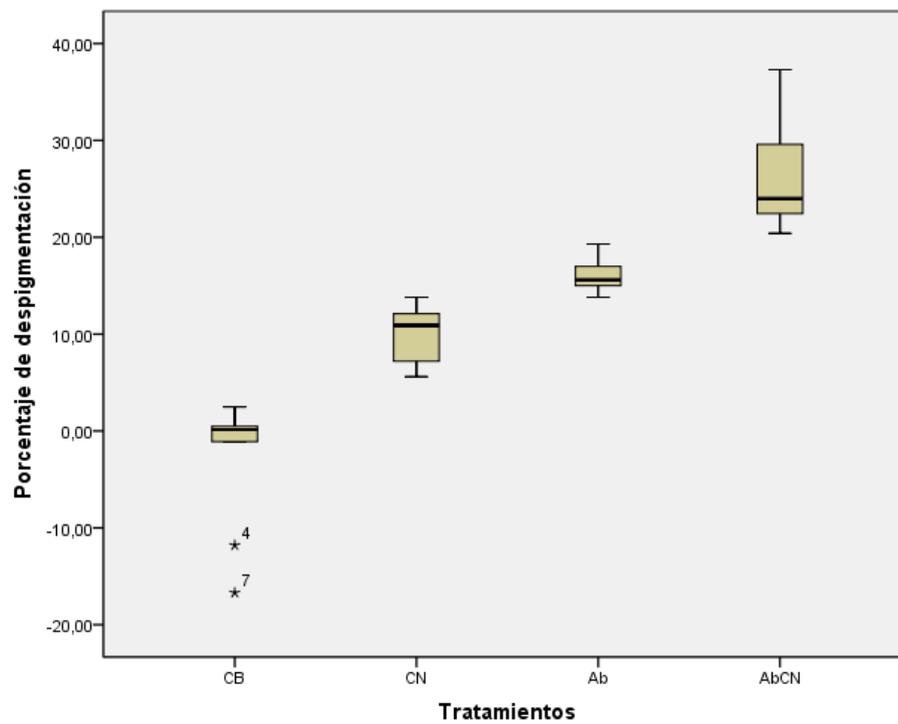


Figura 17. Porcentaje de despigmentación
Autor: Software SPSS

Como hay diferencias aplicamos la Prueba de Significación de Turkey con un nivel de significación del 0.05, para que nos indique cual tratamiento es el mejor

4.3.5.4. Pruebas post hoc (Prueba de significación de Tukey al 0.05)

Subconjuntos homogéneos

Tabla 21.
Prueba de Tukey^B
Porcentaje de despigmentación

HSD de Tukey^{a,b}

Tratamientos	N	Subconjunto para alfa = 0.05			
		1	2	3	4
CB	10	-2,6200			
CN	14		10,0214		
Ab	13			16,0538	
AbCN	11				26,2545
Sig.		1,000	1,000	1,000	1,000

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 11,790.

b. Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

Según la prueba de significación de Turkey el mejor tratamiento constituye aquel que se utilizó la arbutina más la concha nácar seguido por el de la arbutina y finalmente el de la concha nácar.

4.3.6. Gráfico del efecto despigmentante de cada producto en relación al tiempo:

De los promedios de índice de melanina M_0 de todos los voluntarios por grupo (CB, CN, Ab y AbCN), se obtiene un promedio para cada periodo de medición (D_0 , D_{15} , D_{30} , D_{45} y D_f), y luego obtenemos los porcentajes de variación con respecto de promedio de D_0 por cada uno de los valores obtenidos, los mismos que lo vamos representando gráficamente para ver la variación de melanina del grupo con respecto del tiempo de aplicación del tratamiento. Así tenemos el siguiente cuadro.

Tabla 22.
Porcentaje de variación de la despigmentación
Periodo por periodo de cada crema

D (Días)	CB	CN	Ab	AbCN
D ₀ (0)	0.0	0.0	0.0	0.0
D ₁₅ (15)	-6.1	5.1	9.2	14.7
D ₃₀ (30)	-3.1	7.5	12.9	22.9
D ₄₅ (45)	-4.0	10.9	15.7	29.0
D _f (60)	-2.2	11.0	18.5	35.0

Elaboración: la autora

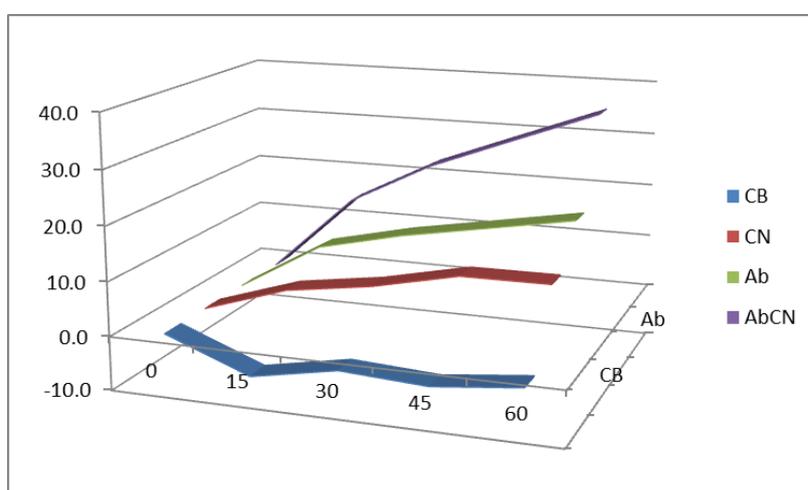


Figura 18.
Efectividad de cada crema despigmentante

Elaboración: el autor

4.3.7. Comportamiento del efecto despigmentante de cada producto.-

El mismo procedimiento de lo anterior, pero en lugar de obtener el % respecto de D₀ lo hacemos entre cada período, es decir, % de despigmentación entre el período D₁₅-D₀, D₃₀-D₁₅, D₄₅-D₃₀ y D_f-D₄₅. Obteniendo los datos de la siguiente tabla.

Tabla 23.
Comportamiento de la despigmentación de las cremas despigmentantes

D (Días)	CN	Ab	AbCN
D ₀ (0)	0.0	0.0	0.0
D ₁₅ (15)	5.1	9.2	14.7
D ₃₀ (30)	2.1	2.7	5.7
D ₄₅ (45)	3.3	2.4	4.8
D ₆₀ (60)	-0.3	2.4	4.6

Elaboración: la autora

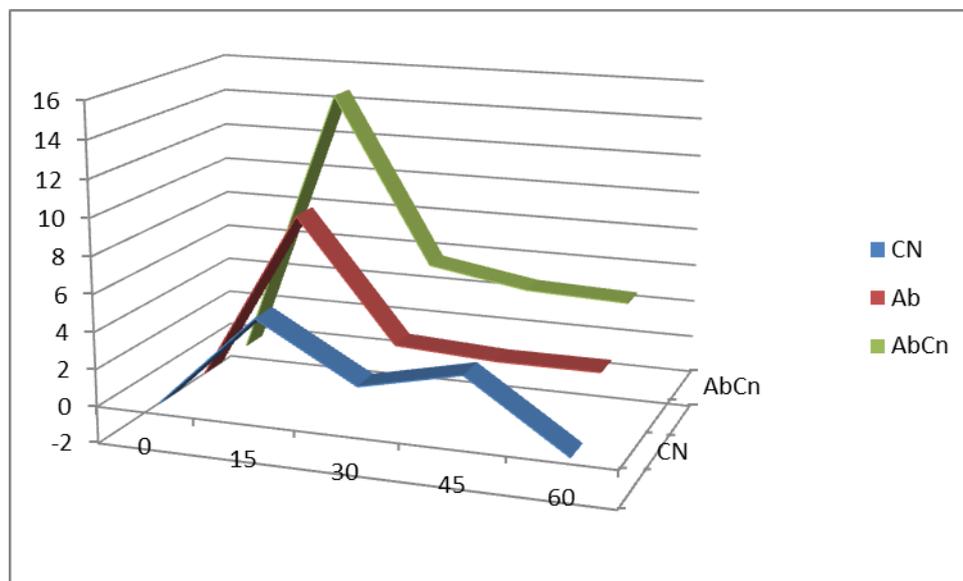


Figura 19. Comportamiento del efecto despigmentante de cada crema

Elaboración: el autor

Según esta figura y de los valores de las dos últimas tablas podemos observar el comportamiento preliminar del efecto despigmentante de los productos de concha nácar, arbutina y concha nácar más arbutina como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 24.
Porcentaje de despigmentación a d₁₅ de las cremas despigmentantes

TRATAMIENTO	% TOTAL A D _f	% PARCIAL A D ₁₅	% DEL TOTAL DEL TRATAMIENTO A D ₁₅
CN	11	5.1	46.4
Ab	18.5	9.2	49.7
AbCN	35	14.7	43.2

Elaboración: la autora

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES

- El grado de incidencia de pacientes con melasma ha ido en aumento en la FEPSO, hoy en día ocupa el segundo lugar de atención dermatológica en la fundación.
- Siendo la calidad el pilar fundamental de la estabilidad del producto y de su funcionalidad en el tiempo, entendiéndose como calidad el cumplimiento de los estándares o especificaciones establecidas al inicio, útil para futuras producciones, se confirma que los productos elaborados como son la crema base y las cremas despigmentantes de concha nácar, arbutina y concha nácar más arbutina cumplen con este requisito según lo confirma la tabla del control de calidad.
- Se indica, según los valores de los análisis microbiológicos, que las cremas elaboradas cumplen con la normativa establecida en la resolución 1482 de la Comunidad Andina de Naciones (CAN).
- Los estudios de estabilidad acelerada de los 4 productos, al haber cumplido con toda las especificaciones nos indica que la formulación del producto está bien realizada, que la combinación de emulsificantes han permitido mantener la emulsión estable a las condiciones de estudio. De igual manera el uso del conservante es el adecuado porque no hubo contaminación bacteriana posterior, además, las condiciones en las que se elaboraron las cremas han sido higiénicas.
- La evaluación clínica dermatológica evaluada a partir de las historias clínicas que elaboró la Dra. Cañarte Dermatóloga, Directora de la investigación indica que el 18.8 % de los voluntarios reaccionaron muy bien al tratamiento, el 47.7% simplemente ha mejorado y el 33.3% ha permanecido sin alteración aparente, este resultado se obtuvo aún sin conocer los grupos de tratamiento debido al estudio de doble ciego. Comparando con los datos cuantitativos que se encuentra en la tabla de evaluación clínica dermatológica, que arrojan el valor de 66.7% de “voluntarios reactivos”, por lo tanto de los no reactivos el valor correspondería a 33.3% que es igual al 33.3 % que permanecen sin cambios. Esto permite confiar en el estudio porque esta es una comparación entre la apreciación cualitativa de la Dra. Dermatóloga mediante las historias clínicas y los datos que se obtuvieron experimentalmente al medir el índice de melanina (M) con el equipo Mexámeter MX18.

- El porcentaje promedio de mejoría en la despigmentación resultante del estudio, arroja un valor de 18.6%, lo cual permite expresar de manera general que los tratamientos surtieron efecto, lo podemos verificar con el gráfico de la curva de despigmentación.
- Según el análisis estadístico ANOVA empleado en el tratamiento de datos, muestra que cada grupo demostró un comportamiento diferente del otro, y la prueba de significación de Tukey con un nivel de significación del 5% (0.05), demostró que el tratamiento más efectivo resulto ser el de la crema que contenía arbutina más concha nácar, seguido por el del uso de crema de arbutina y en tercer lugar el tratamiento de la concha nácar.
- De la tabla del efecto despigmentante de cada producto en función del tiempo, al revisar los datos del promedio de ΔM podemos concluir que la crema combinada de arbutina con concha nácar es 1.9 veces más efectiva que la crema de arbutina y 3.2 veces más efectiva que la de la concha nácar. La crema de arbutina es 1.7 veces más efectiva que la crema de concha nácar.
- El efecto despigmentante obtenido con la concha nácar es del 10,0%, de la arbutina el 16,0% y de la crema que contiene los dos principios activos de arbutina más concha nácar es del 26,3%. Siendo mayor el efecto con esta última. Sumando los porcentajes del efecto despigmentante individual de la crema de concha nácar y de la crema de arbutina nos da un valor de 26.0% de efectividad, en tanto que sólo la crema combinada de concha nácar y arbutina dan un valor del 26.3% de efectividad, por lo que podríamos indicar que hay un efecto sinergista al combinar los dos principios funcionales.
- Al observar el comportamiento de despigmentación de cada crema despigmentante, se afirma que el efecto máximo se obtiene durante la aplicación de los primeros 15 días, esta tendencia se observa en las tres cremas despigmentantes, según los valores obtenidos en D_{15} para cada producto cuya efecto fluctúa entre 40 al 50 %.
- La crema combinada de concha nácar más arbutina va aclarando la mancha en cada medición aproximadamente un 5% más que la medición anterior, en tanto que la crema de la arbutina lo hace en un 2.5 veces más que la medición anterior. La crema de concha nácar llega un momento en que ya no aclara más.

5.2. RECOMENDACIONES

- En nuestro país no existen datos estadísticos de las enfermedades dermatológicas a excepción de unas afecciones de la piel como la psoriasis. Se recomienda realizar un análisis a nivel nacional y en particular de la FEPSO de las posibles causas del aumento del índice de melasma en la población tanto femenina como masculina.
- En nuestro medio no existe la cultura de compromiso y responsabilidad, los estudios clínicos “*in vivo*” se ven afectados por este motivo, en el caso del presente estudio existieron 11 fracasos por no asistir a las mediciones lo que correspondió al 18.3% de la muestra. Se recomienda que al momento de seleccionar pueda estar presente una profesional en psicología que determine mediante los test la actitud de compromiso y responsabilidad de cada voluntario.
- Se recomienda profundizar en la cinética del comportamiento despigmentante de cada producto elaborado en el estudio para determinar hasta qué momento actúa la arbutina y la concha nácar como agentes despigmentantes, esto permitiría conocer de manera general hasta cuando conviene aplicarse un tratamiento, lo cual dependerá de infinidad de variables. Esto puede aplicarse con otro agente despigmentante muy utilizado como es la hidroquinona, ya que en nuestro medio se lo utiliza indiscriminadamente.
- En nuestro país no se ha explotado la producción de concha nácar, más bien han ido agotando los recursos naturales, en lugar de pensar en la producción sostenible y sustentable. Existen algunas marcas de cremas que contienen concha nácar de diversas variedades, podría pensarse también en producir la materia prima para la industria cosmética en nuestro país.
- Se propone un estudio del efecto despigmentante de las diversas variedades de concha para ver cuál es la más efectiva para ejercer el poder despigmentante.

BIBLIOGRAFIA

Fuentes impresas

- ALONSO, Jorge. 2007. *Curso de Fitodermatología*. Buenos Aires-Argentina. Módulo 7. p.p. 1-17
- ALVAREZ, Rafael, Lourdes Cobo, Stanislaus Sonnenholzner y Samuel Stern. Estado actual de la acuicultura de moluscos bivalvos en Ecuador. En A. Lovatelli, A. Farias e I. Uriarte (eds). Estado actual del cultivo y manejo de moluscos bivalvos y su proyección futura: factores que afectan su sustentabilidad en América Latina. Taller Técnico Regional de la FAO. 20–24 de agosto de 2007, Puerto Montt, Chile. *FAO Actas de Pesca y Acuicultura*. No. 12. Roma, FAO. pp. 129–133.
- ANVISA, 2005. Guía de Estabilidad de Productos Cosméticos. Editora Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Brasilia-Brasil
- ARNDT, Ka y Thomas Fitzpatrick. 1965. “Topical use of hidroquinone as a depigmenting agent. *JAMA*. Vol. 194
- BENZEKRI, L. 2011. “How to differentiate melasma from facial postinflammatory hyperpigmentation (PIH)”. Ponencia presentada en el iPCC 2011, International Pigment Cell Conference, Bordeaux-Francia, 24 septiembre del 2011.
- CACERES, Jorge. 2012. Dinámica del reclutamiento de juveniles de concha nácar *Pteria Sterna* en la bahía de La Paz, Baja California Sur, México. Tesis de Doctor en Ciencias. Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, S.C. Baja. La Paz-México.
- CARRERAS, Miguel. 2003. “Melasma”. *Matronas Profesión*. Vol. 4, N° 11. Barcelona-España-
- COLIPA The European Cosmetic toiletry and perfumery association. Guidelines for the Evaluation of the Efficacy of Cosmetic Products, 2008.
- COMUNIDAD ANDINA. 2013. En: <http://comunidadandina.org>. Fecha de consulta: 25 de enero del 2014.
- CORCUFF, Pierre, G. Gonnord, G. Piérard y J. Levéque. 1996. “In Vivo Confocal Microscopy of Human Skin: A New Design for Cosmetology”. *Scanning*. Vol. 18. Issue 5. Agosto 1996.
- COURAGE + Khazhaka. 2004. Mexameter MX 18. Melanin erythema index meter. Catálogo del fabricante.

- D'AGOSTINIS, Geovanni, Elio MIGNINI. 2007. *Manuale del Cosmetologo*. Tecniche Nuove, Milano-Italia pp115-225
- D'ISCHIA, M., J. Garcia, y J. Simon. 2011. "Methods in Melanin Research". Ponencia presentada en el iPCC 2011, International Pigment Cell Conference, Bordeaux-Francia, 24 septiembre del 2011
- DRAELOS, Zoe. 2007. "Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy". *Dermatologic Therapy*, Vol. 20, 308–313. United States.
- ENGASSER, Patricia y Howard Maibach. 1981. "Cosmetics and dermatology: Bleaching creams". *Juornal of the American Academy of Dermatology*. Volume 5. Issue 2. EEUU. Agosto 1981.
- FINDLAY, GH, JGL. Morrison y IW. Simson. 1975. "Exogenous ochronosis and pigmented colloid millium from hydroquinone bleaching creams". *Br J Dermatol*. Vol. 93.
- FRACASSI, Pasquina. 2007. "Forme Cosmetiche". En: Giovanni D'Agostinis y Elio Mignini (Comp.). 2007. *Manuale del Cosmetologo*. 1ra ed., Tecniche Nuove. Milano – Italia. Volumen I.
- GABARD, B. 1999. "Sunscreens". En: P. Elsner, Hans F. MerK y Howard I. Maibach, (Comp.). 1999. *Cosmetics - Controlled Efficacy Studies and Regulation*. 1ra ed. Springer. New york-EEUU
- GALIBERT, M. 2011. "How does solar UV radiation initiate specific cellular responses?". Ponencia presentada en el iPCC 2011, International Pigment Cell Conference, Bordeaux-Francia, 24 septiembre del 2011.
- GAMARRA, Rafael. 2006. "La piel: Un órgano inteligente". *Folia dermatológica*. Volumen 17 No1. Lima-Perú. 2006
- GAUTHIER, Y., M. Carrio- André y S. Lepreux. 2011. "Pathogenesis of melasma: New insights". Ponencia presentada en el iPCC 2011, International Pigment Cell Conference, Bordeaux-Francia, 24 septiembre del 2011
- GILLBRO, Johanna y Matteo OLSON. 2011. *The melanogénesis and mechanisms of skin-lightening agents existing and new approaches*. *International Journal of Cosmetic Science*, 2011, 33, 210–221.
- KANG, H. 2011. "Skin lightening agents and melisma". Ponencia presentada en el iPCC 2011, International Pigment Cell Conference, Bordeaux-Francia, 24 septiembre del 2011.

- Keen, M. 1971 *Sea Shells of Tropical West America. Marine Molluscs from Baja California to Peru*. Stanford University Press. California USA.
- KERSCHER, Martina. 2004. "Funktionen und Aufbau der Haut". *DermatoKosmetik*. Hamburg – Deutschland.
- Kurk T. Formulating effective selftanners with DHA. *Cosm & Toil* 1994; 109 (noviembre): 55-61.
- MALPEDE, Alverio. 2007. "Ingredienti Cosmetici". En: Giovanni D'Agostinis y Elio Mignini (Comp.). 2007. *Manuale del Cosmetologo*. 1ra ed., Tecniche Nuove. Milano – Italia. Volumen I.
- Martini M. C. (2005). *Introducción a la dermofarmacia y a la cosmetología*
- MONTAUDIÉ, H., C. Bertolotto, R. Ballati, T. Passeron. 2014. "Fisiología del sistema pigmentario. Melanogénesis". *EMC-Dermatología*. Volumen 48 No 1. Elsevier. Marzo 2014.
- MOSHER, David, Bernhard FITZPATRICK, Yand HORY. 1993. *Disorders of pigmentation*. En: Fitzpatrick Dermatology in general medicine, 7ma.ed. NY: McGraw Hill. p. 903.
- NEGRINI, Pierangela. 2004. "Controllo Qualità". En: Giovanni D'Agostinis y Elio Mignini (Comp.). 2007. *Manuale del Cosmetologo*. 1ra ed., Tecniche Nuove. Milano – Italia. Volumen II.
- ORTONNE, Jean-Paul. 2011. "Depigmentation update: Treatment of Melasma". Ponencia presentada en el iPCC 2011, International Pigment Cell Conference, Bordeaux-Francia, 24 septiembre del 2011
- PASSERON, Thierry. (2012). Opciones de Tratamiento de las Hiperpigmentaciones con Láser. *Dermofocus*. Vol. 45. París-Francia.
- PETIT, Antoine. 2012. "Culto a la Claridad y Guerra de las Galaxias". *Dermofocus*. Vol. 45. París-Francia.
- QUESTEL, Emmanuel y Françoise Belaubre. 2012. Actas del XXI Congreso Internacional sobre las Células pigmentarias. *Dermofocus*. Vol. 45. París-Francia.
- SALTER, David. 1996. "Non-invasive cosmetic efficacy testing in human volunteers:
- SAMSON, Nelson, Bernhard FINK y Patrick MATTS. 2009. *Visible skin condition and perception of human facial appearance*. International Journal of Cosmetic Science, 2010, 32, 167–184.

- SERRANO, Samuel y Antonio Camps. 2001. "Tratamiento del melasma". *Dermatol Cosmet.* Vol. 11, N°1.
- SERUP, Jorgen. 2001. "Efficacy testing of cosmetic products". *Skin Research and Technology.* 2001; 7: 141–151. Dinamarca.
- SLOMINSKI, A. 2011. "Introduction to the neuroendocrinology of the pigmentary system". Ponencia presentada en el iPCC 2011, International Pigment Cell Conference, Bordeaux-Francia, 24 septiembre del 2011. some general principles". *Skin Research and Technology.* 1996; 2: 59-63. Dinamarca.
- TRENTI, Reginetta. 2007. "Prodotti Funzionali". En: Giovanni D'Agostinis y Elio Mignini (Comp.). 2007. *Manuale del Cosmetologo.* 1ra ed., Tecniche Nuove. Milano – Italia. Volumen I.
- WALLACH, Daniel. 2012. "La pigmentación, su cultura y sus enfermedades". *Dermofocus.* Vol. 45. París-Francia.
- WILKINSON, J.B. y R.J. Moore. 1990. *Cosmetología de Harry.* Díaz de Santos. Madrid – España
- WILKINSON, John y Richard MOORE. 1990. *Cosmetología de Harry.* Quinta edición. Ed. Díaz de Santos, Madrid –España. Capítulo 15 - 16. p.p. 249 - 307.
- WOLFF, Klaus, Lowel GOLDSMITH, Sthephen KATZ, Barbara GILCHREST, Amy PALLER y Davis LEFELL. 2007. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General.* Séptima edición. Editorial Médica Panamericana. Tomo I. p.p. 690-709

Fuentes virtuales

- AMDT, Karl y Harry FITZPATRIC. 1965. *Topical use of Hydroquinone as a despigmenting.* En:
<http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/%28ISSN%291468-2494/issues>.
 Consulta: 9 de febrero 2012
- BIOPSICOSALUD: <http://biopsicosalud4.webnode.com.ve/biologia/estructuras-receptoras/la-piel/> Ricardo González. <http://pangeaera.com/referencias.html>
- BISSET, Donald y Karl MIYAMOTO. 2004. *Topical Niacinamide reduces yellowing, wrinkling, red blotchiness. And hyperpigmented spots in aging facial skin.* En:
<http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/%28ISSN%291468-2494/issues>.
 Consulta: febrero 2012.

COMUNIDAD ANDINA. 2002. Normativa Andina, Decisión 516. En: <http://comunidadandina.org/normativa/dec/D516.htm>. Fecha de consulta: 11 febrero del 2014. <http://www.tecnichenuove.com/manuale-del-cosmetologo-10290.html>

Concha Nácar. 2008. En: <http://blognaturista.blogspot.com/2008/03/concha-nacar>. Fecha de consulta: 5 de abril del 2014.

Consulta: junio 2012.

CUEVAS, Jesús. 2001. "Lesiones Dermatológicas relacionadas con la radiación solar". *XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica*. Pamplona.España

Elaborado: IQB Medciclopedia 27 de Enero de 2008 : <http://wikipedia.org/wiki/hidroquinona>

Elaborado: wikipedia *Pteria sterna* (Concha Nácar) Fuente: <http://www.nmrpics.nl/Pteriidae/album/slides/Pteria%20sterna.html> Autor: Natural History museum Rotterdam

HADDAT, Jimmy, Luis MATOS, Fauss BRUNTEIN y Luis FERREIRA. 2003. *Clinical prospective, randomized, doubleblind, trial comparing skin whitening complex with hydroquinone vs. placebo in the treatment of melasma*. En: <http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/%28ISSN%291468-2494/issues>.

Consulta: febrero 2012.

HALL, Patrick, Jerge HUNTER y Walter NORRIS. 2008. *Use of spectrophotometric intracutaneous analysis device in the real-time diagnosis of melanoma*. En: <http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/%28ISSN%291468-2494/issues>.

Consulta: febrero 2012.

HIRATA, Gustavo. 2009. Ingeniería en la Naturaleza, La Concha Nácar. En: <http://www.cnyn.unam.mx/archivos/gaceta/Gaceta4.pdf>.

HUNTER, Mateo. 2002. *Ligth skin color as social capital for women of color*. En: <http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/%28ISSN%291468-2494/issues>.

Consulta: febrero 2012.

IQB Medciclopedia 27 de Enero de 2008. <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma06/plantas/formulas/arbutina.jpg>

JIMBOW, Karl y Walter QUEVEDO. 1976. *Some aspects of melanin biology*. En:
<http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/%28ISSN%291468-2494/issues>.

Consulta: febrero 2012.

PARRA, Emmily. 2007. *Human pigmentation variation: evolution, genetic basis, an implications for republic health*. En:

[http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/%28ISSN%291468-](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/%28ISSN%291468-2494/issues)

[2494/issues](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/%28ISSN%291468-2494/issues). Consulta: febrero 2012.

ROBINS, Antony. 1991. *Biological Perspectives on Human Pigmentation*. En:

<http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/%28ISSN%291468-2494/issues>.

Consulta: febrero 2012.

Zegpi, Emilia; Nelson Navarrete, Mauro Honeyman. “Arbutina: un nuevo depigmentante: estudio terapéutico en pacientes portadoras de melasma / Arbutin: a new depigmentant: therapeutic study in melasma carrier patients. Revista chilena de dermatología Volumen 14 No 2. 1998

<http://blogdefarmacia.com>. Fecha de consulta febrero 2012.

<http://es.wikipedia.org>. Fecha de consulta febrero 2012.

<http://positiontostart.com>. Fecha de consulta febrero 2012.

<http://prontus.uv.cl/pubacademica>. Fecha de consulta febrero 2012.

http://www.dfarmacia.com/farma/ctl_servlet?_f=37&id=13090880. Consulta: febrero 2012.

<http://www.esthetic.es>. Fecha de consulta febrero 2012.

www.microcaya.com. Consulta: febrero 2012.

ANEXOS

Anexo 1. Hoja de análisis de la arbutina

Arbutin

**PURE MOLECULE FOR SKIN DEPIGMENTATION
AND COMPLEXION LIGHTENING**

<p>Function and Characteristics: ARBUTIN is obtained by aqueous extraction, fractionned recrystallizations and filtrations on active charcoal from the aerial parts of Bearberry (<i>Arctostaphylos uva ursi</i>).</p> <p>Cosmetic interest (properties): ARBUTIN is designed to treat dark spots and to enlighten the skin thanks to its strong tyrosinase inhibition activity.</p> <p>Applications: Lightening gels and emulsions.</p> <p>Recommended use level: 1 to 2%</p>	<p>CTFA / INCI name: Arbutin</p> <p>Specifications:</p> <table border="0"><tr><td>Appearance</td><td>: powder</td></tr><tr><td>Colour</td><td>: white to cream</td></tr><tr><td>Odour</td><td>: characteristic</td></tr><tr><td>Melting point (capillary)</td><td>: 197 – 202°C</td></tr><tr><td>Water content (K. Fischer)</td><td>: < 3.0%</td></tr><tr><td>Purity (HPLC)</td><td>: 98.0 – 102.0%</td></tr><tr><td>Bacteria</td><td>: < 100 germs/g</td></tr><tr><td>Yeast and moulds</td><td>: < 10 germs/g</td></tr></table>	Appearance	: powder	Colour	: white to cream	Odour	: characteristic	Melting point (capillary)	: 197 – 202°C	Water content (K. Fischer)	: < 3.0%	Purity (HPLC)	: 98.0 – 102.0%	Bacteria	: < 100 germs/g	Yeast and moulds	: < 10 germs/g
Appearance	: powder																
Colour	: white to cream																
Odour	: characteristic																
Melting point (capillary)	: 197 – 202°C																
Water content (K. Fischer)	: < 3.0%																
Purity (HPLC)	: 98.0 – 102.0%																
Bacteria	: < 100 germs/g																
Yeast and moulds	: < 10 germs/g																



Sederma
29 rue du Chemin Vert
78612 Le Perray-en-Yvelines Cedex France

Tel. : +33 (0)1 34 84 10 10
Fax : +33 (0)1 34 84 11 30

E-mail: sederma@sederma.fr
Web: www.sederma.fr

Anexo 2. Elaboración de los productos despigmentantes



**Sepor Rotary cup mil
Pulverizador de la concha
nácar(Escuela Politécnica
Nacional)**



**Materias primas con las que se
elabora los productos**



Pesaje de las materias primas



Preparación de la emulsión



Envases: tubos colapsibles de PE



Envasado del producto



Listos para el sello térmico



Producto final

Anexo 3. Control de calidad

Físico – químico



Medición del pH (Civabi)



Medición de la viscosidad (Civabi)

Estabilidad Preliminar



Centrifugación por 30 minutos a 3000 rpm



Equipo de centrifugación



Productos altamente estables

Anexo 4. Control de calidad

Análisis microbiológico.-

Medios de cultivo



Medio para estafilococo aureus



Medio para hongos y levaduras

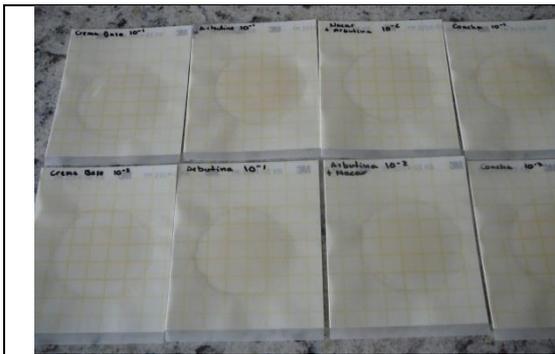


Medio para estafilococos totales



Medio para contaje total de aerobios

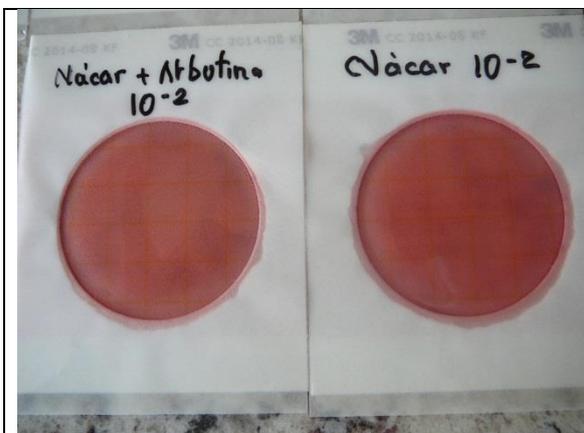
Resultados después de incubación



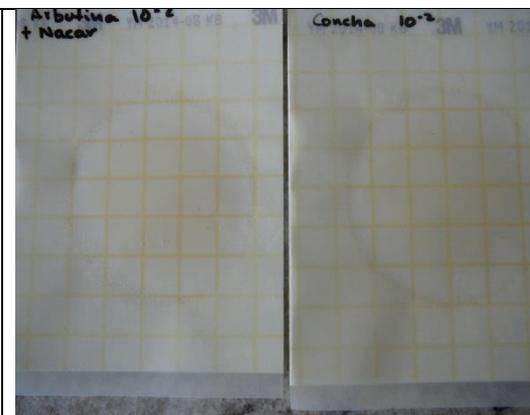
Ausencia de aerobios totales



Ausencia de estafilococo



Ausencia de coliformes E. coli



Ausencia de mohos y levaduras

Anexo 5. Codificación y elaboración del kit.



**Codificación de las cremas para la investigación
doble ciego**



**KIT: que se entregó al paciente voluntario,
c rema despigmentante, protector solar,
cintillo o toalla y bolso**

Anexo 6. Convocatoria de voluntarios para la investigación del presente estudio



¿Los efectos acumulativos del sol han afectado la piel de tu rostro dejando manchas antiestéticas?

¿Estás conforme con el tono de tu piel?

¿Lograr un tono más claro podría hacerte sentir mejor?...

Sí la respuesta es positiva, te cuento que estamos realizando una investigación en la Universidad Politécnica Salesiana en la Maestría de Ciencias y Tecnologías de Cosméticos. Sí estas interesada/o y deseas información por favor comunícate al teléfono 0984252284 o en las instalaciones del CIVABE campus del Girón desde este miércoles 26 de junio hasta el 20 de julio desde las 17:00 hasta las 18:30

Anexo 7. Hoja de información al participante

TITULO: “DETERMINACION DE LA EFICACIA DESPIGMENTANTE DE DOS PRODUCTOS COSMÉTICOS ELABORADOS UNO CON ARBUTINA Y EL OTRO CON UNA COMBINACIÓN DE ARBUTINA Y *Pteria sterna*, EN PACIENTES CON MELASMA DE LA FUNDACION ECUATORIANA DE LA PSORIASIS, QUITO”

Introducción

Usted ha sido invitado a participar en esta investigación de la evaluación de la eficacia de dos productos cosméticos destinados a ser utilizados en la despigmentación de la piel. Tome su tiempo para leer atentamente la información proporcionada. Le pedimos sí acepta voluntariamente firme el documento de consentimiento, posterior a haber leído el objetivo del estudio, y haber recibido las correspondientes explicaciones sí ha tenido dudas sobre el mismo.

Propósito del estudio

Las manchas oscuras en el rostro (melasma) constituyen un problema estético y resulta ser la tercera causa de consultas de pacientes en la Fundación Ecuatoriana de la Psoriasis, ubicada en la ciudad de Quito. Por tal motivo se formulan dos productos despigmentantes o aclaradores de la piel, uno con arbutina (A) y otro una combinación de arbutina más concha nácar (ACn).

Este proyecto de investigación para la obtención de título de Magister en Ciencias y Tecnologías cosméticas de la Universidad Politécnica Salesiana bajo la dirección de la Dra. Dermatóloga Cecilia Cañarte, tiene como objetivo determinar la eficacia despigmentante de estos dos productos cosméticos A y ACn en melasma.

Las personas sujetos de esta investigación serán seleccionadas en base al tipo de piel y con melasma moderado. El número total de participantes para este estudio es de 60 pacientes.

Se le ha entregado a usted esta hoja de información del estudio y sí está de acuerdo en participar se le pedirá que firme un formulario de consentimiento. La decisión de retirarse en cualquier momento, o de no participar, no afectarán la ulterior atención dermatológica adecuada.

Así mismo la tutora o el investigador pueden decidir terminar con la intervención del participante indicando las circunstancias que lo llevan a esta decisión.

Metodología del Estudio. El mismo del capítulo III, numeral 3.3.1.

Indicaciones de uso: los mismos del capítulo III en numeral 3.3.3.

Restricciones y limitaciones del tratamiento: en el numeral 3.3.3.

Beneficios

Al final de la investigación usted podrá tener su rostro libre de manchas haciendo uso de productos seguros para su salud y contribuirá con el proyecto cuya finalidad desarrollar una fórmula que tenga la misma o mayor eficacia que los productos que actualmente se ofertan en el mercado, sin los efectos adversos y a un costo accesible para los pacientes de la fundación y para toda la población que desee tener acceso a un tratamiento despigmentante, tomando en cuenta que es una patología muy frecuente.

En el caso de las personas que reciben placebo seguramente no tendrán los beneficios de despigmentación o quizá sí por el uso del protector solar. Pero es necesario e importante este grupo porque nos sirve para la comparación experimental cada persona que interviene en esta investigación tienen la probabilidad del 25% ser elegido como individuo control.

En caso de eventos secundarios o molestias

En el caso de que presente alergia O IRRITACION a los productos de la formulación , suspenda el uso del producto. En caso de ocurrir alguna inquietud por favor contactarse con la Dra. Cecilia Cañarte en la Fundación Ecuatoriana de la Psoriasis ó al teléfono del investigador 0984252284.

Confidencialidad

Con todos los datos obtenidos durante el estudio con relación a los participantes se mantendrá confidencialidad y discreción

Patrocinador

El estudio está patrocinado por la “Universidad Politécnica Salesiana” y la “Fundación Ecuatoriana Para la Psoriasis”. El financiamiento lo realiza el investigador.

Anexo 8. Consentimiento del participante voluntario

Yo,....., de manera voluntaria acepto formar parte de la investigación **“DETERMINACION DE LA EFICACIA DESPIGMENTANTE DE DOS PRODUCTOS COSMÉTICOS ELABORADOS UNO CON ARBUTINA Y EL OTRO CON UNA COMBINACIÓN DE ARBUTINA Y *Pteria sterna*, EN PACIENTES CON MELASMA DE LA FUNDACION ECUATORIANA DE LA PSORIASIS, QUITO”**, bajo la supervisión de la Dra. Cecilia Cañarte Dermatóloga y directora de la investigación y de la investigadora Myrian Enríquez.

Confirmando que he leído la información entregada y me comprometo a asistir cada 15 días para la evaluación en el laboratorio de la Universidad Salesiana Campus El Girón y/o al consultorio de la Dra. Cañarte, durante toda la investigación cumpliré con las condiciones de uso del producto y el protector solar para que los resultados sean verídicos y reproducibles.

Atentamente,

C.I.

Anexo 9. Expediente clínico del paciente

“DETERMINACION DE LA EFICACIA DESPIGMENTANTE DE DOS PRODUCTOS COSMÉTICOS ELABORADOS UNO CON ARBUTINA Y EL OTRO CON UNA COMBINACIÓN DE ARBUTINA Y *Pteria sterna*, EN PACIENTES CON MELASMA DE LA FUNDACION ECUATORIANA DE LA PSORIASIS, QUITO”

Institución: Universidad Politécnica Salesiana del Ecuador. Maestría en Ciencias y Tecnología de los Cosméticos

Director de Investigación: Dra. Cecilia Cañarte Mantuano

Objetivo General

Determinar la eficacia despigmentante de dos productos cosméticos elaborados uno con arbutina y otro con una combinación de de arbutina y polvo de *Pteria sterna* (concha nácar) en los pacientes que presentan melasma de la Fundación Ecuatoriana de la Psoriasis (FEPSO) en la ciudad de Quito.

Términos de inclusión y exclusión: se encuentra en los numerales 3.3.2.2 y 3.3.2.3

EXPEDIENTE DEL PARTICIPANTE EN LA INVESTIGACION

NOMBRES:		
SEXO:	EDAD:	TIPO DE PIEL:
Código del participante:		Código del producto:

I. Antecedentes del paciente relacionados con hipermelanosis:

Fecha de inicio del proceso de hiperpigmentación:

Hechos que coinciden con la aparición de la hipermelanosis:

.....
.....
.....

III. Resultados de los Tests de evaluación instrumental:

Tiempo (días)	% Melanina	% Hemoglobina
0		
15		
30		
45		
60		
75		
90		

IV. Resultados y conclusión:

.....
.....
.....
.....

Documento fotográfico a los 0 días:

Documento Fotográfico a los 90 días:

Anexo 10. Hoja de cuestionario al participante

Percepción del mejoramiento Estético Global

Calificación:

Considerando que:

- 4= Totalmente mejorado: Resultado cosmético óptimo.
- 3= Muy mejorado: Marcada mejoría en la apariencia con respecto a la condición inicial, pero no completamente óptimo.
- 2= Mejorado: Mejoramiento obvio en la apariencia con respecto a la condición inicial, pero un retratamiento sería aconsejable.
- 1= Sin cambios: La apariencia es esencialmente la misma que en la condición inicial.
- 0= Peor: La apariencia es peor que la condición inicial.

Evaluación de la crema recibida por el participante.

Código del producto:

Evaluación del envase:

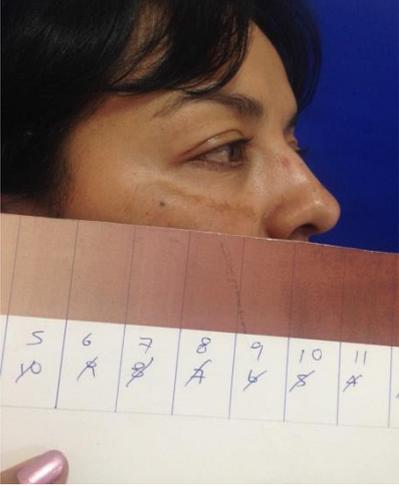
Funcional

Cantidad adecuada

Evaluación sensorial:

Al abrir el envase primario	Presentación física	Textura	Funcionalidad	
	Mate:			
Cuando toma el producto	Adhesión	Deslizamiento		
Durante la aplicación	Refrescante	Confort	Fácil aplicar	Efecto filmógeno

Anexo 11. Determinación de la eficacia - Medición de la melanina

 <p>Equipo Cutometer MPA 530 con la sonda Mexameter®MX18</p>	 <p>Poniendo en marcha el equipo</p>
 <p>Antes de las mediciones el voluntario espera acondicionarse a la T° y humedad del ambiente del equipo</p>	 <p>No hay métodos estándares de medición, se trata de localizar siempre la misma mancha</p>
 <p>Escala de colores utilizada para las mediciones simultaneas de la Dra. C. Cañarte</p>	 <p>Escala de colores utilizada para las mediciones simultaneas de la Dra. C. Cañarte</p>

Anexo 12. Valores del índice de melanina por paciente obtenidos con el mexameter®mx18.

ROCIO DEL PILAR ARCE SANT			1011	CD001					
Mancha oscura de Mejilla Izquierda									
Melanina	389	382	377				382.67	26/abr	
Eritema	505	526	535				522.00		
Melanina	494	504	498	497			498.25	10-may	
Eritema	466	498	523	526			503.25		
Melanina	469	466	462	459			464.00	26-may	
Eritema	479	493	505	507			496.00		
Melanina	455	453	454	453			453.75		
Eritema	543	538	515	507			525.75		
Melanina	469	461	454	455	453		458.40	16-jun	
Eritema	472	514	523	517	516		508.40		
Melanina	495	493	488	484	483		488.60		
Eritema	477	486	502	505	508		495.60		
Melanina	480	478	477	475	474		476.80		
Eritema	506	508	515	515	519		512.60		
Melanina	481	480	478	477	476		478.40		
Eritema	509	515	523	524	529		520.00		
Melanina	488	489	488	488	488		488.20		
Eritema	537	532	539	536	540		536.80		
Melanina	509	498	491	487	486		494.20	12-jul	
Eritema	467	506	518	523	526		508.00		
Melanina	485	484	479	469	467	469	470	474.71	
Eritema	509	528	543	561	562	556	557	545.14	
Melanina	508	508	507	504	505	505		506.17	
Eritema	512	513	519	522	514	512		515.33	
Melanina	486	489	487	481	481	482		484.33	
Eritema	532	532	544	551	544	541		540.67	
Melanina	488	488	487	482	484	484		485.50	
Eritema	517	527	544	547	541	535		535.17	
Melanina	450	444	440	436	431	427		438.00	09-ago
Eritema	491	516	522	527	520	518		515.67	
Melanina	431	430	430	432	431			430.80	
Eritema	529	516	523	514	519			520.20	
Melanina	453	453	452	447	447			450.40	
Eritema	487	479	474	500	495			487.00	
Melanina	456	455	454	451	453			453.80	
Eritema	516	507	510	517	501			510.20	
Melanina	448	446	443	441	441			443.80	
Eritema	490	494	516	522	512			506.80	
Melanina	441	440	436	435	432			436.80	
Eritema	489	493	492	492	486			490.40	

Anexo 13. Resultados después del tratamiento

D0 inicio del tratamiento

Df Final del tratamiento

