

## Nuevos ingredientes activos de uso en dermatología estética

**Cecilia Orlandi J.**

Docente Universidad Diego Portales y Universidad Finis Terrae.

En el mercado dermo-cosmético se desarrollan constantemente nuevos activos, a un ritmo que los dermatólogos no alcanzamos a incorporar en nuestra terapéutica y que vienen respaldados por informaciones de estudios hechos en los propios laboratorios que fabrican el producto.

Es imprescindible contar con una mayor base para poder recomendar o no dichas fórmulas, así como conocer los componentes en caso de detectar reacciones adversas y poder identificar factores causales. Entre estos productos hay moléculas activas y nuevos vehículos, útiles para el tratamiento farmacológico de patologías cutáneas, así como para intentar el retardo de los efectos del envejecimiento cutáneo tanto intrínseco como extrínseco y tratar alteraciones inestéticas de la piel.

En los últimos años, el mayor aporte ha sido la aparición de los péptidos, definidos como cadenas cortas de aminoácidos en número variable que tienen variados efectos según su formulación. Un péptido se inicia por un alfa aminoácido, molécula que contiene grupos funcionales amino y carboxilos, unidos a un mismo átomo de C<sup>1</sup>.

Se producen en forma natural en el organismo por hidrólisis selectiva de proteínas de gran tamaño y pueden tener un número muy variado de funciones según con cuál receptor se unen, determinando un efecto fisiológico específico o inhibiendo un proceso preciso de glicación de otras proteínas o estableciendo uniones químicas capaces de modular la permeación de los distintos canales de la membrana celular.

Los péptidos presentan también propiedades fisiológicas actuando como antioxidantes, antiinflamatorios, siendo útiles como agentes antienvjecimiento, anticelulitis, antiestrías, etcétera.

Estos péptidos son producidos en laboratorios especializados por procedimientos de síntesis en fase líquida, sólida, enzimática o por técnicas de ingeniería genética. Los péptidos en uso son derivados de proteínas presentes en el cuerpo, constituyendo una pequeña secuencia de una molécula activa conocida. Por ejemplo, se sintetizan fragmentos similares a secuencias de péptidos de elastina y colágeno que al ser aplicados a la piel, son capaces de favorecer mayor síntesis por un mecanismo de retroalimentación positiva. La modificación química es fácilmente realizable y pueden atravesar la barrera cutánea con mayor facilidad que las moléculas mayores.

Las células humanas disponen de 20 aminoácidos para sintetizar las proteínas determinadas por nuestro código genético. Un péptido es una molécula formada uniendo cualquiera de ellos en un orden definido mediante un puente amino, formando cadenas cortas. Un péptido tendrá al menos un aminoácido y se puede repetir varias veces y/o combinarse con otros<sup>1</sup>.

Se han usado para estimular o disminuir acciones específicas como síntesis de colágeno I y IV, GAGs, contracción muscular, secreción de mediadores como acetil colina, etc.

Entre los signos del envejecimiento están las arrugas o surcos de la piel, léntigos, queratosis, telangiectasias, pérdida de luminosidad y elasticidad, coloración amarillenta de la piel, pérdida de la grasa subcutánea, cambios en la musculatura facial. Las arrugas constituyen uno de los signos más precoces, lo que ha permitido su clasificación (sin arrugas, arrugas con el movimiento, arrugas en reposo, sólo arrugas, según Glogau). Pueden diferenciarse en: a) arrugas de expresión, b) arrugas por fotodaño (inducidas por el sol o extrínsecas) c) arrugas fisiológicas o intrínsecas, y d) arrugas metabólicas.

**Péptidos bloqueadores de neurotransmisión**, o péptidos con efecto de "toxina botulínica", son los péptidos que tienen

Correspondencia: Cecilia Orlandi J.  
Correo electrónico: cecilia.orlandi@gmail.com

acción en la liberación de catecolaminas por las terminaciones nerviosas de neuronas superficiales cutáneas<sup>1</sup>.

Disminuyen la capacidad de contracción a nivel de microfibras dérmicas.

Se usan en las arrugas de **expresión**, que aparecen como consecuencia de la contracción muscular repetida mediada por acetilcolina y que en el proceso de exocitosis neuronal, requiere tanto la formación del complejo SNARE como la entrada del ión calcio para permitir el traspaso de la acetilcolina desde el exterior de la sinapsis al interior y transmitir el impulso. Existen en el mercado péptidos que actúan modulando competitivamente estos dos mecanismos: el acetil hexapéptido-8 (Argilerine y SNAP-8) formado por ácido glutámico Q, metionina M y arginina R más grupo amino terminal, y el pentapéptido-3 (Leuphasyl); hay además otro péptido, el hexapéptido-30 (Inyline) que actúa postsinapsis, inhibiendo la agregación de los receptores de la acetilcolina.

Estos productos tienen una actividad significativamente menor que los inyectables (unas 5000 veces menos), pero pueden potenciar el efecto de aquéllos.

**Péptidos transportadores (*carriers*):** para cofactores enzimáticos de producción de colágeno, como transportar ión cobre junto a un tripéptido GHK (glicina, histidina, lisina), que pueden estimular colágeno tipo I y III y glicosaminoglicanos, actuando en procesos de cicatrización y remodelación de colágeno<sup>1</sup>.

**Péptidos de señal:** para estimular producción de colágeno y elastina, o disminuir formación de colagenasas.

Para las arrugas **fisiológicas**, producto del paso de los años, el blanco en esta terapia son los fibroblastos, que van perdiendo su capacidad para sintetizar material proteico de la matriz extracelular, así como para ordenarlas en estructuras fibrilares, llevando a la pérdida funcional de las propiedades mecánicas del colágeno y elastina, principalmente.

Para retrasar y evitar este tipo de arruga a edades tempranas se dispone de varios péptidos: *Pseudoalteromonas Ferment Extract* (Antarcticine), Tetrapéptido-10 Citrulline (Decorinyl), Tetrapéptido-21 (Serilesine), el palmitoil pentapéptido, el palmitoil tripéptido-3 (Syn-Coll), etc<sup>1</sup>.

Finalmente, las denominadas arrugas metabólicas aparecen en concomitancia con enfermedades inducidas por ciertos radicales libres producidos por el metabolismo de proteínas y lípidos, como el radical peroxinitrito que producen proteínas

alteradas que modifican la estructura de la matriz extracelular, provocando, entre muchas alteraciones, arrugas. Para este tipo de arruga se está preconizando el tetrapéptido-21 (Preventhelia)

La utilización de estas nuevas moléculas en nuestra especialidad debe ir unida a las otras medidas conocidas, como alimentarse de manera equilibrada, usar filtros solares, fotoprotección física (ropas y accesorios) y antioxidantes orales y tópicos, practicar ejercicios, disminuir el consumo de alcohol y cigarrillos, como también evitar el estrés negativo. Es importante no crear falsas expectativas, pues todas estas medidas ayudan, pero no son capaces de revertir en su totalidad las consecuencias del paso del tiempo. Los diversos estudios científicos, hasta ahora, informan de resultados entre el 25 y 44% de mejoría (disminución de la profundidad de las arrugas) con estos péptidos de uso tópico.

Existen otros compuestos cuyo efecto es opuesto a los de efecto toxina botulínica: el Dimetilaminoetanol (DMAE), Deanol, que estructuralmente es un precursor de la síntesis de acetil colina, promueve su acumulación a nivel de SNC y de tejidos periféricos.

A nivel cutáneo actúa como citotransmisor, uniéndose a receptores de queratinocitos, de fibroblastos y de células endoteliales, donde aumenta la acetil colina y por tanto la firmeza dérmica. Su utilidad es en el óvalo de la cara para disminuir la flaccidez. Como es una molécula pequeña (PM 89,14) es capaz de penetrar la piel con facilidad.

En forma oral es usado como complemento dietético y se asocia con mejoría de la función mental y física debido a que aumenta los neurotransmisores. Se encuentra en anchoas, sardinas, salmón y cerebro humano.

## **Celulitis-PEFE (Paniculitise dematosa fibrosa y esclerosa)**

Se ha desarrollado una nueva generación de productos activos y efectivos para esta alteración, que actúan sobre una adipoquina, el "factor adipocitario inducido por el ayuno", denominada FIAF (*Fasting induced adipose factor*)<sup>2</sup>.

FIAF es liberada por el adipocito y codifica la secreción de un inhibidor de la lipoprotein-lipasa. Al bloquear la actividad de LPL a nivel del endotelio vascular adyacente al adipocito, impide el transporte de quilomicrones, VLDL (*very low density lipoproteins*), IDL (*Intermediate density lipoproteins*)

y HDL (*High density lipoproteins*) en tejido periférico y por lo tanto a nivel del tejido adiposo. A la vez, activa la triglicérido-lipasa, estimulando la lipólisis.

El ácido poliglucurónico se desarrolló sobre un polisacárido de bajo peso molecular mediante fermentación bacteriana y modificado por biotecnología, para actuar en celulitis aumentando la síntesis de FIAF y activando la triglicérido lipasa. Además estimula síntesis de apolipoproteínas que favorecen la transferencia de ácidos grasos libres desde los adipocitos a los músculos y pueden inhibir la expresión de genes durante la diferenciación de los preadipocitos, disminuyendo el número de adipocitos<sup>2</sup>.

Se usa en concentraciones del 1 al 3%.

## Productos para las pestañas

### Bimatoprost:

Producto de uso tópico para aumentar número, grosor y largo de las pestañas, cuyo efecto sería visible a las 16 semanas de uso. Los pacientes portadores de glaucoma que eran tratados con prostaglandinas como Latanoprost y Travoprost, o con prostamidas como el Bimatoprost, notaban un aumento del número, color y largo de las pestañas durante la terapia. Para su indicación cosmética, se usa todas las noches con un aplicador en forma de pincel en la base de las pestañas. Entre los posibles efectos adversos se ha descrito una disminución del tejido graso periocular, oscurecimiento de la piel e incluso del iris.

Aprobado por la FDA en diciembre de 2008 para uso cosmético en casos de hipotricosis, de la compañía Allergan, con el nombre registrado de Latisse.

Otro producto, ya presente en nuestro país es MD Lash Factor que es un decloro-etilcloprostenolamide, producto sintético análogo de prostaglandina (distribuido por Laboratorios MedStyle). Se usa en la misma forma que el anterior y da efectos visibles desde la cuarta semana. No se describen efectos secundarios.

## Productos que afectan el color de la piel

### Afamelanótidos:

Un grupo de péptidos en estudio en Europa y Australia, destinados a fotoprotección sistémica, aumentando la pigmentación de la piel y disminuyendo la fotosensibilidad

en pacientes portadores de patologías como Protoporfiria Eritropoyética, erupción polimorfa solar, fototoxicidad asociada con terapia fotodinámica sistémica, urticaria solar, queratosis actínicas y carcinoma espinocelular en pacientes receptores de trasplante de órganos<sup>3</sup>.

En forma natural en el ser humano, la POMC (pro-opio-melanocortina) es un polipéptido de 241 residuos aminoacídicos, que se sintetiza mayoritariamente en la pituitaria<sup>4</sup>.

Según el sitio de clivaje enzimático se diferencian variados péptidos como: ACTH, beta, gama y alfa MSH.

Alfa MSH en neuronas del núcleo arcuate regula el apetito y el comportamiento sexual en humanos. Se han descrito autoanticuerpos para alfa MSH en anorexia y bulimia.

Alfa MSH del lóbulo intermedio de la pituitaria regula la producción de melanina.

Se han diseñado análogos de alfa MSH para lograr estimulación del pigmento melánico sin la exposición al sol, pero se estudian posibles efectos secundarios como efectos mitogénicos, efectos en el apetito y obesidad y también efectos en el comportamiento sexual.

Los primeros péptidos que se desarrollaron son de 13 aminoácidos (Melanotan). Luego se han utilizado algunos de menor número de aminoácidos, como tetrapéptidos<sup>3</sup>.

No han sido aprobados aún, están sólo en estudio, pero se venden por Internet, para uso inyectable.

Entre los efectos secundarios, producen aumento de pigmentación de los nevos preexistentes e intolerancia hepática.

Por el contrario, otros productos buscan aclarar la piel, actuando en la misma compleja vía de formación de melanina.

En el proceso de estimular la pigmentación, se transforman moléculas de tirosina en L-dihidroxifenilalanina, con la acción de la tirosinasa y catalizadas por proteínas relacionadas a tirosinasa (TRP-1 y TRP-2), pasando a la producción de eumelanina y feomelanina. Este proceso es dependiente de un factor de transcripción MITF (factor de transcripción asociado a microftalmia), que también controla la formación y transporte de melanosomas.

Cuando la piel se expone a radiación ultravioleta, alfa MSH se une a receptor melanocítico MC1, llevando a activación de protein kinasa A (PKA), y factores nucleares (CREB), y a

MITF, aumentando la melanogénesis.

El oligopéptido-68 anula la capacidad de alfa MSH para estimular MITF y la expresión de TRP-1 y TRP-2. Se usa por vía tópica en bajas concentraciones, 0,005%<sup>5</sup>.

## Envejecimiento fisiológico

Se ha descrito recientemente una enzima cuya actividad está directamente relacionada con el envejecimiento y que la han denominado *age related NOX*: arNOX<sup>6</sup>.

Las enzimas de la familia ENOX realizan transferencia de electrones al oxígeno molecular para formar agua. En cambio esta arNOX solamente genera superóxidos en la superficie celular. La actividad de esta enzima aumenta a partir de los 30 años, con un máximo entre los 55 y 65 años y aquellos individuos con altos índices de arNOX pueden verse hasta siete veces mayores clínicamente que sus pares. Esto indicaría que el envejecimiento está determinado por un importante factor intrínseco tal como se suponía en forma intuitiva.

## Productos para la alopecia androgenética

### Isoflavonoide de Trébol rojo y un Péptido, Capixyl<sup>®</sup>

Biochanin A es un potente isoflavonoide que se extrae del trébol rojo (*Trifolium pretense*) y actúa inhibiendo la actividad de la 5-a reductasa, reduciendo la alopecia androgénica. Acetil-tetrapéptido-3 estimula la producción de colágeno, mejorando la integridad de la matriz extracelular, favoreciendo un óptimo anclaje del folículo piloso. Tiene también un efecto de reducción de IL-8 por lo que tiene un efecto antiinflamatorio.

## Novedades en protección solar

En marzo 2011 un artículo de la revista *Cosmetics and Toiletries* del QF N. Dayan muestra una nueva visión respecto al daño solar, destacando el efecto dañino de la radiación solar de 400 a 500nm, que se denomina luz visible de alta energía, HEV (*High Energy Visible light*) y que tendría un efecto similar a la combinación de UVA y UVB, alcanzando mayor profundidad en dermis. Se propone el uso de una melanina fraccionada capaz de absorber dicha longitud de onda y que además proporciona una tonalidad natural a la formulación<sup>7</sup>.

Para prevenir el fotoenvejecimiento, se ha probado el producto "Factor Biológico de Protección" (BPF) o Antileukine 6<sup>®</sup>.

Éste es un extracto lipídico específico de la membrana de un alga de color marrón también llamada "*golden seaweed*" (*Laminaria ochroleuca extract*) que incluye componentes estabilizadores como fosfatidilcolina, derivados del ácido alfa lipoico y vitaminas.

Previene el daño producido por la exposición solar, la inflamación crónica y el envejecimiento de la piel.

Disminuye el daño de los queratinocitos expuestos a RUV al disminuir la liberación de mediadores de la inflamación: IL1, IL6, TNF, PGE2, LTB4, COX2. Disminuye la cascada de la inflamación: PAF, receptores de PAF (Factor activador de plaquetas).

Se ha demostrado la reducción del número de *sunburn cells* (células quemadas por el sol) después de exposición a RUV al proteger la piel con Antileukine.

Por su composición, tiene además propiedades hidratantes y restauradoras de la función de barrera y puede agregarse a los productos de uso diario en una concentración del 2%.

## Referencias bibliográficas

1. Brewstwer B. Peptides in the Pipeline for Antiaging. *Cosmetics and Toiletries* 2006;121 (11): 20-24.
2. Rios L, Delattre C, Patriarca P, Favre-Mercuret M, Berthon JIG. A Polyglucuronic Acid to Target the FIAF Adipokine for Slimming Effects. *Cosmetics and Toiletries* 2011; 126 (3): 196-204.
3. Hofbauer G, Serra A, Nephrology and Dermatology, oral communication, 18 EADV Congress, Berlin, Germany, 2009.
4. Bologna JL., Jorizzo J, Rapini R. *Dermatología*. Madrid: Elsevier España, 2004.p: 935-945.
5. Loing E, Lacasse I. A Peptide to Influence the Melanogenic Symphony of Skin Pigmentation. *Cosmetics & Toiletries* 2010; 125 (11): 36-44.
6. Knaggs H. The arNOX Enzyme: Implications for Intrinsic Aging. *Cosmetics and Toiletries* 2009; 124 (10): 48-54.
7. Dayan N, Ballantyne A, Ngo T, Peterson A, Larsen K, Gray J, Knaggs H, Gallas J. A Melanin Derivative to shield the Skin from High Energy Visible Light. *Cosmetics & Toiletries* 2011(2): 186-193.