

DERMOFARMACIA

Noticias y Comentarios

Dra. Berta Pareja.

LA VITAMINA A Y LOS RETINOIDES

La ceguera nocturna fue descrita en Egipto 1,500 años antes de la era Cristiana. Aunque en ese entonces no se le asociaba con deficiencias en la dieta, el tratamiento recomendado consistía en la aplicación tópica de hígado frito. Posteriormente Hipócrates prescribía la administración de hígado por la vía peroral para el tratamiento de esa misma dolencia.

La relación de los procesos patológicos y las deficiencias nutricionales fueron claramente explicadas en el siglo pasado; sin embargo, la identificación de los principios activos responsables de la acción curativa de los elementos empleados en el tratamiento, como es el caso del hígado, recién fueron identificados en 1913 cuando dos grupos de investigadores, McCollum y Davis y Mendel y Osborne, trabajando en forma independiente, publicaron los resultados de sus observaciones en animales de laboratorio alimentados con manteca de cerdo como único nutriente, los que desarrollaron deficiencias significativas que fueron corregidas por la administración de un factor contenido en la yema de huevo, el aceite de bacalao y la mantequilla, conduciendo así al descubrimiento de una entidad química que denominaron vitamina A (1).

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de vitamina A fueron identificadas durante la Primera Guerra Mundial, cuando se observó que la Xeroftalmia en los seres humanos era el resultado de la disminución de la mantequilla en la dieta. Poco tiempo después, se inició la administración de aceite de hígado de bacalao por la vía oral; luego, con el progreso de la tecnología farmacéutica, se estudió la forma de enmascarar el desagradable olor y sabor del aceite, dando origen a las emulsiones, de las cuales una de las más conocidas fue la de Scott y posteriormente las cápsulas blandas que constituyen la mejor forma de administración, ya que enmascaran completamente las desagradables características organolépticas del aceite.

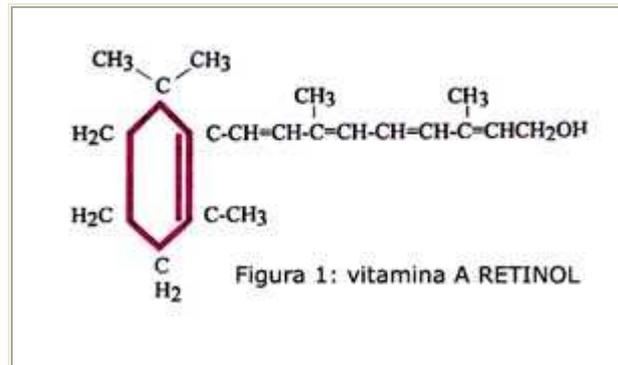
El término "vitamina A" ha sido utilizado de manera general para denotar ciertos compuestos químicos como el Retinol y sus esteres; al presente se emplea como nombre genérico para describir compuestos que presentan la actividad biológica del Retinol.

En la literatura actual el término Retinoide identifica a un compuesto químico conocido que es el **Retinol** o a otros derivados naturales con igual actividad farmacológica. Los Retinoides también incluyen los análogos sintéticos, los que necesariamente deben tener actividad similar al Retinol.

Las observaciones de Steenbeck (1919) de que la vitamina A contenida en los vegetales varía con el grado de pigmentación facilitaron el camino para el aislamiento e identificación de la naturaleza química de la vitamina.

Posteriormente Euler y asociados (1929) demostraron que un pigmento vegetal purificado era una importante fuente de vitamina A; ese pigmento es el Betacaroteno, que es el carotenoide más activo y que está presente en los vegetales verdes y amarillos, así como en la leche, la yema de huevo, la mantequilla, el pescado y algunos aceites como el de Rosa Mosqueta.

La fórmula química del **Retinol (vitamina A1)** fue establecida por Kerrer en 1931 y en su forma esterificada, así como el estado de alcohol primario está presente en gran número de tejidos animales, de manera especial en el hígado (1) (Fig 1)



Un compuesto estructuralmente similar al Retinol es el 3-dehidroretinal (vitamina A2), el cual se obtiene de los tejidos de varias especies de peces de agua dulce donde se encuentra asociado el retinol.

Al presente existe un gran número de isómeros geométricos del Retinol debido a la característica configuración cis-trans de las cadenas laterales conteniendo dobles enlaces. De manera general, las grasas animales contienen mezclas de estereoisómeros. El retinol sintético es exclusivamente el isómero trans; sin embargo, dentro del cuerpo se produce la interconversión entre los isómeros. Así por ejemplo, en el ciclo visual la reacción entre el retinal (aldehído de vitamina A) y la opsina para formar la rodopsina, se produce solamente con el isómero II-cis. Al presente con los grandes avances de la bioquímica y la química de síntesis, se pueden realizar muchas modificaciones estructurales; por ejemplo, sin destruir la actividad del retinol, se puede oxidar el grupo alcohólico y obtener el ácido retinoico (1) (vitamina A ácida), el cual en cuanto a su actividad farmacológica participa de algunas acciones del retinol. (Fig. 2)

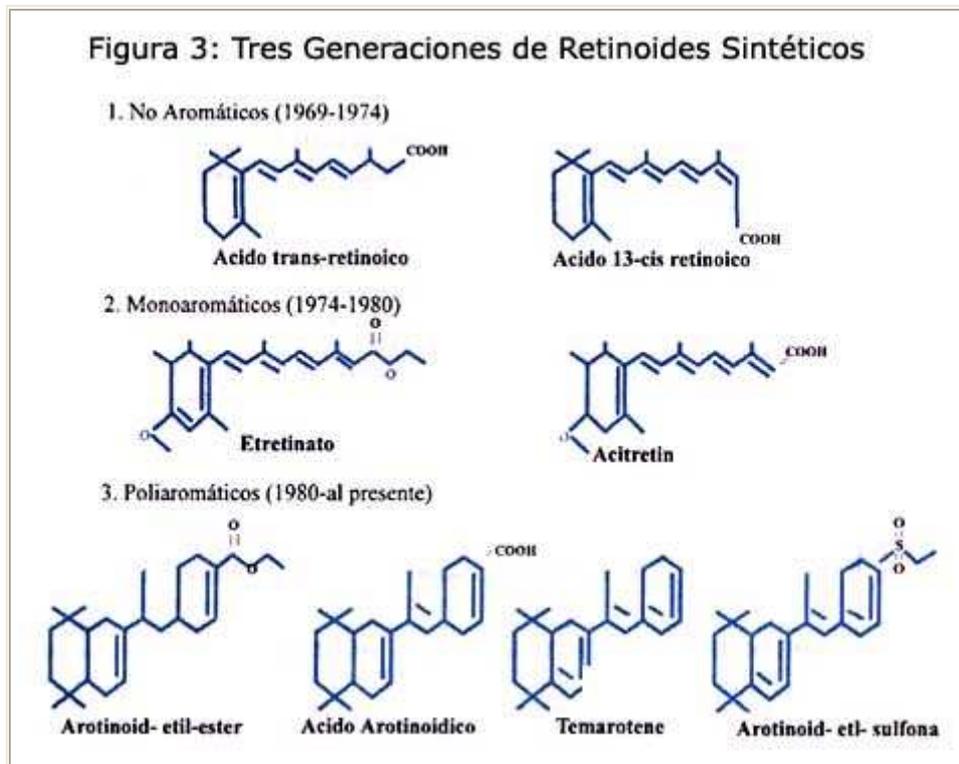


Hoy en día, a más de 50 años de la aplicación clínica de la vitamina A, los retinoides se consideran como los más prometedores agentes en Dermatología para el tratamiento de diversas afecciones, y aunque se conoce un gran número de efectos adversos, se ha estimulado la investigación, dando lugar a que el número de retinoides empleables en clínica se multiplique en proporción geométrica (2).

La familia de los Retinoides comprende un grupo de compuestos análogos a la vitamina A y un vasto y siempre creciente número de derivados sintéticos.

Entre los retinoides naturales están el **retinol**, el cual juega un importante papel en la reproducción; el **retinal**, que es necesario para la visión, y el **ácido retinoico**, que controla la morfogénesis, el crecimiento y la diferenciación epitelial. Esta última forma de la vitamina A es la que en los últimos años se ha constituido en el punto de partida para realizar las modificaciones estructurales que han conducido a la obtención de un gran número de derivados sintéticos con propiedades características, varios de los cuales ya se hallan disponibles en el mercado farmacéutico.

Conocida la molécula de un compuesto químico, se pueden hacer muchas variaciones, por introducción o variación de grupos funcionales, cambiando las propiedades físicoquímicas del fármaco, como por ejemplo la solubilidad, la magnitud molecular, el patrón de absorción y por consiguiente la respuesta biológica, así como la disminución de los efectos adversos. Según Orfanos y colaboradores, los retinoides pueden agruparse en tres generaciones: los de la primera y segunda generación ya están siendo empleados para el tratamiento de varios procesos patológicos, mientras que los del tercer grupo están sometidos a estudios clínicos y es posible que pronto se encuentren a disposición de los dermatólogos. (Fig. 3)



Los retinoides se caracterizan por ser agentes muy eficaces en el tratamiento de alteraciones de la diferenciación epidermal, incluyendo algunas formas severas de Psoriasis. El etretinato sistémico es de empleo frecuente en clínica y su metabolito activo, el acitretin, está en evaluación.

Los retinoides también curan el acné, actuando sobre uno o más factores etiológicos asociados a esta afección. Sus efectos manifiestos son: la reducción de la producción de sebo, la involución de las glándulas sebáceas, la normalización de la keratinización y la diferenciación folicular, así como una ligera acción antiinflamatoria.

Para empleo clínico tópico se utiliza el ácido trans-retinoico (Retin A), el tretinoin, el ácido 13-cisretinoico (isotretinoína) y el CD27L que es similar a los retinoides con propiedades únicas y que actualmente está en evaluación clínica. La tretinoína tópica también mejora la piel dañada por la radiación solar y retarda el proceso de envejecimiento, estimula la angiogénesis en la microvasculatura cutánea y evita la atrofia causada por los glucocorticoides tópicos sin alterar su efecto antiinflamatorio (2).

Otro efecto de los retinoides es el de alterar la integridad de la matriz extracelular, por lo que podrían ser útiles en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas de la esclerosis sistémica y de enfermedades caracterizadas por un exceso de deposición de colágeno como en las queloides.

El amplio espectro de la actividad dérmica y epidérmica de los retinoides los hace particularmente útiles para su aplicación clínica, especialmente desde que se demostró que un retinoide no necesariamente actúa de igual forma que otro; es así que diferentes retinoides presentan diferentes perfiles.

Los retinoides se caracterizan porque sus efectos varían con factores como la dosis, la forma de aplicación (tópica o sistémica), la edad del paciente, así como la duración de la terapia (4).

Si bien en todos los preparados farmacéuticos de empleo tópico la elección de la base adecuada es un factor muy importante para asegurar la respuesta clínica, en los preparados con retinoides es un factor decisivo.

En la literatura científica actual existen muchos ejemplos de lo antes mencionado y podrían explicarse como dependientes de las diferencias en la estructura molecular.

Los mecanismos bioquímicos de la actividad farmacológica de los retinoides son muy complejos e involucran la participación de mediadores y receptores de dos clases como las proteínas citosólicas y una serie de receptores nucleares.

Últimas investigaciones han demostrado que algunos retinoides sintéticos pueden discriminar los receptores y es posible que en el futuro se sinteticen moléculas que actúen como agonistas o antagonistas del ácido retinoico y que sean selectivas a aún específicas para determinado receptor nuclear.

Los retinoides sistémicos presentan varios efectos colaterales no deseados, los que han sido resumidos por Orfanos, Stadler y Gofinick (3). (Ver CUADRO).

EFFECTOS COLORANTES DE LOS RETINOIDES
1. PIEL y membranas mucosas <ul style="list-style-type: none">- Sequedad de la boca y la nariz- Quelitis
2. OJOS <ul style="list-style-type: none">- Sequedad de los ojos. Incompatibilidad con los lentes de contacto.- Conjuntivitis- Papiloedema
3. LÍPIDOS SÉRICOS <ul style="list-style-type: none">- Hipertrigliceridemia- HDL/Colesterol

4. MUSCULATURA Y ESQUELETO

- Dolores musculares (tórax)
- Dolores en los huesos
- Hiperostosis y exostosis (columna espinal, ligamentos y tendones)

5. HEPATOTOXIDAD

EMBRIOTOXIDAD
TERATOGENESIS

Los retinoides de empleo tópico como la tretinoína no presentan riesgos, ya que cualquier reacción adversa o manifestación tóxica queda restringida al área tratada, sin que en ningún caso se hayan reportado efectos sistémicos durante el empleo tópico.

Los estudios farmacocinéticos después de la administración de una dosis simple o de aplicaciones repetidas no presentaron niveles sanguíneos de ácido retinoico que sobrepasen los límites esperados (2).

Las reacciones cutáneas adversas después de la administración tópica de los preparados que los contienen están restringidas a la epidermis, por lo que los estudios de liberación empleando piel aislada durante la fase de formulación son suficientes para la evaluación cuantitativa en la producción de los preparados farmacéuticos conteniendo retinoides.

La literatura publicada en los últimos años es muy abundante y el número de investigaciones aumenta cada día.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

PLANTAS CON APLICACIONES FARMACÉUTICAS Y COSMÉTICAS

EL ALOE (*Aloe barbadense*)

El aloe vera es una planta que se emplea desde la Antigüedad. Es ya mencionada en el papiro de Ebers (1500 AC.); en él ya se describen sus aplicaciones en medicina como laxante y antiflogístico así como en algunas preparaciones cosméticas.

En los grabados de Dioscórides en el siglo puede verse que ya se conocían en la Antigüedad sus efectos curativos en algunos trastornos gástricos como el estreñimiento, las hemorroides, las inflamaciones de la cavidad bucal y las encías, las quemaduras de Sol, el prurito, etc. A este respecto se narra también que Aristóteles persuadió a Alejandro Magno para que ocupara la isla de Socotra en la costa oriental de África para garantizar la provisión de aloe para curar las lesiones de los soldados heridos en los campos de batalla.

Aunque en toda la literatura se emplea la denominación de "Aloe vera", ésta se considera inadecuada y desde 1910 se le utiliza sólo comercialmente aludiendo a dos especies: el **Aloe barbadense** y el **Aloe arborecens** que son los dos tipos más empleados actualmente. El **Aloe barbadense** (Miller) se cultiva abundantemente en Norte y Sud América y el **Aloe arborecens** se cultiva preferentemente en el Lejano Oriente.

El **Aloe barbadense** tiene características morfológicas bien conocidas; así, sus hojas están dispuestas en rosetón, las hojas nuevas crecen en la parte interna de la planta y las hojas externas envejecen y se desprenden por sí solas.

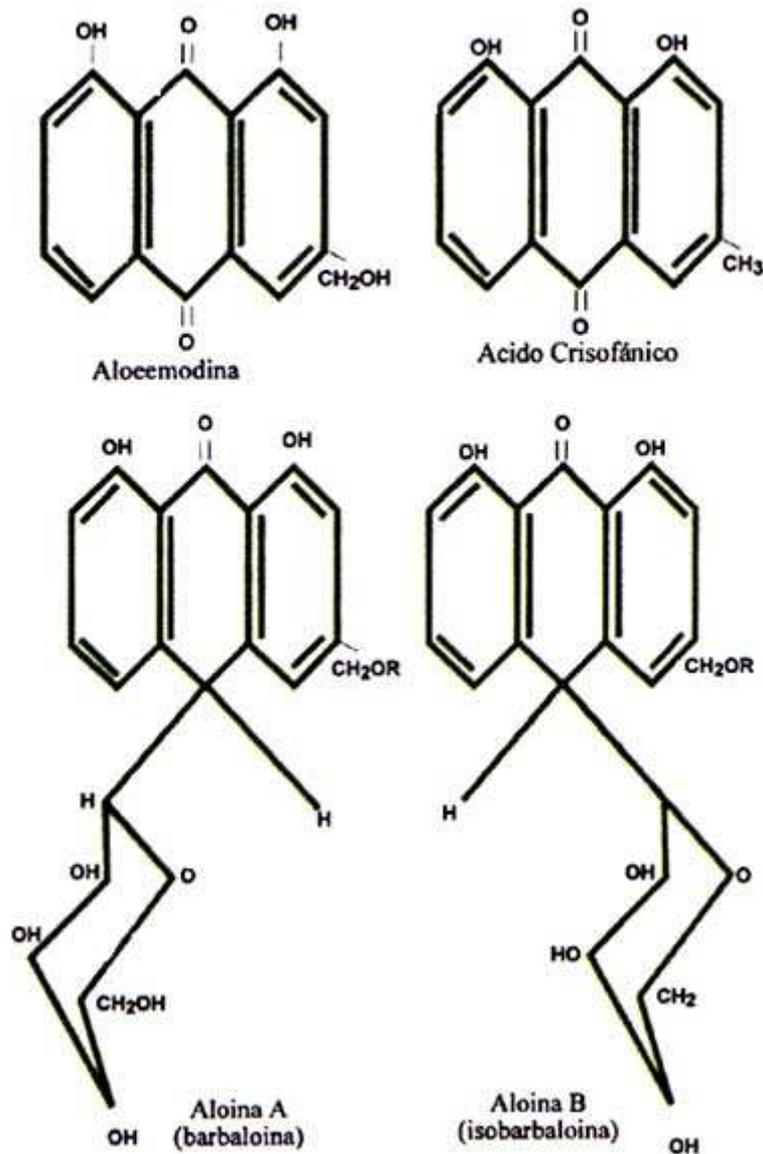
En las plantas más viejas, en torno a la planta madre crecen pequeños acodos que alcanzan alturas de 20 a 30 cms. y que sirven para propagar la planta.

Para empleo en Farmacia, las hojas recién cortadas son convertidas en forma automatizada en el llamado GEL DE ALOE VERA o fileteadas manualmente, separando el gel del parénquima que contiene la clorofila, y las células pericíclicas subyacentes que contienen la aloína y otros derivados antraquinónicos.

El gel separado contiene 99.5% de agua y de éste se prepara una gran variedad de formas de aplicación muy diversa. En el comercio se encuentran concentrados estabilizados y decolorados, así como polvos liofilizados para su empleo en farmacia y cosmética. Además en el mercado se encuentra el extracto de aloe-lipoquinona en el que los componentes liposolubles del **Aloe barbadense** están disueltos en aceite de soya, aceite mineral u otro. En lo referente a su composición química, quizás una de las plantas más estudiadas en los últimos años ha sido el **Aloe barbadense**, en cuyos extractos se han identificado hasta 160 componentes diferentes.

Entre las sustancias sólidas que en el gel de aloe representan solamente 0.5%, además de componentes como la ALOINA (o Barbaloina) y otros derivados antraquinónicos (**Fig. 1**), se encuentran también polisacáridos azúcares reproductores, una mezcla de diferentes proteínas y compuestos de bajo peso molecular como sales, grasas y aminoácidos. También se ha comprobado la presencia de vitaminas B 1, B2, B12 así como niacina, ácido fólico, vitamina C y vitamina E, además de enzimas tales como la amilasa, lactatodehidrogenasa, lipasa y fosfatasa alcalina y ácida, especialmente en los productos liofilizados.

Fórmula estructural de los derivados antraquinónicos presentes en el Aloe barbarens



Para empleo cosmético y farmacéutico, los extractos de aloe son sometidos a un riguroso control de calidad, y uno de los aspectos más importantes en ese proceso, además de la composición química, es el ensayo de efectividad, para el cual se han propuesto varios métodos, siendo uno de los más exactos el planteado en 1989 por el Instituto Organogenesis de los Estados Unidos. Este ensayo emplea un sistema cuyo comportamiento y estructura es similar al de la piel humana y se conoce como **Testskin** (LSE) (Living skin equivalent), el cual se mantiene in vitro en un medio nutriente. Este sistema ha sido desarrollado como una alternativa a los ensayos en animales de laboratorio y para obtener resultados reproducibles de manera especial para estudios toxicológicos, así como para comprobar su efecto potencial para acelerar los procesos de cicatrización.

Con este sistema se ha determinado que el gel de aloe es completamente atóxico y que acelera la germinación de los queratinocitos basales. Esta observación indica que LSE es un buen sistema para estudiar los procesos de cicatrización y que sirve también para investigar el grado de pureza de los extractos de aloe por observación de sus efectos, así como para establecer una correlación entre el grado de pureza de los extractos y la velocidad en la formación de células basales.

De estos ensayos los investigadores concluyen que los extractos de aloe inducen un aumento en la proliferación de los Keratinocitos basales y que este efecto está en función de la concentración, obteniéndose los mejores resultados a concentraciones entre 50 y 75%.

De manera general, cuando se estudia una planta lo que se hace es identificar y aislar uno de los componentes, casi siempre el que está presente en mayor cantidad. Esto facilita en gran manera la investigación; sin embargo, este no es el caso del **aloe**, ya que hoy se sabe que contiene más de 160 componentes entre los que se han identificado en la hoja, y los identificados en el gel que está dentro de la hoja. Entre los encontrados en el parénquima de la hoja están la aloina y las emodinas en las que se ha determinado su actividad laxante así como antimicrobiana, de manera especial de las emodinas, las cuales no están presentes en el gel interior. Como es sabido, la aloina es el único componente del **aloe vera** que está incluido en la USP y cuya acción laxante está aprobada; sin embargo, se sabe que la aloina es destructiva para la piel humana, por lo que la parte verde de hoja que la contiene es eliminada para separar el gel que tiene acción estimulante del desarrollo de los keratinocitos y cuya composición es compleja, ya que entre sus muchos componentes se han identificado polisacáridos, vitaminas, minerales, aminoácidos y enzimas, además de un gran número de elementos en cantidades muy pequeñas.

Al presente, la investigación se orienta a los siguientes aspectos:

a) **Métodos de investigación de los componentes.** Entre los componentes más importantes identificados y aislados en el gel de aloe están los polisacáridos de cadena larga, como por ejemplo la carricina, la cual está siendo estudiada para comprobar su habilidad para aumentar la respuesta inmune del cuerpo y su potencial acción para reducir tumores. En ensayos clínicos se ha determinado también un efecto potencial para el tratamiento de ciertas enfermedades del tracto digestivo como las úlceras pépticas y la enfermedad de Crohn.

En estudios realizados en Holanda en la Universidad de Utrech se han aislado en el gel 2 polisacáridos que muestran marcado efecto inmuno-modulatorio in vitro. En ambos casos, las investigaciones indican que los polisacáridos de cadena larga encontrados en el **aloe** tienen la capacidad de aumentar el número y la actividad de los linfocitos, los cuales son la primera línea de defensa contra los microorganismos patógenos u otros antígenos que penetran por las diferentes vías al organismo.

b) **Otros principios activos** investigados en el gel de aloe han sido los salicilatos y el mg, los cuales se ensayaron en casos de congelación y de quemaduras accidentales para comprobar su acción anestésica.

El gel ha demostrado actividad para reducir el dolor, así como para interferir en la formación de prostaglandinas y tromboxanos por un mecanismo de interferencia en el mecanismo de "cascada del ácido araquidónico", en forma similar a la acción de los antiinflamatorios no esteroideos.

Los investigadores concluyen que el **aloe vera** es uno de los vegetales más

complejos y que todavía deben ser estudiados los mecanismos de sus múltiples acciones.

La tendencia a alejarse de los ingredientes sintéticos crece cada día, lo que hace posible un retorno a los medicamentos naturales, especialmente las plantas.

