



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

FORMULACIONES COSMÉTICAS PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA CELULITIS

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Septiembre 2018

Autor: María Pacheco Pacheco

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Marta González Álvarez; Isabel González Álvarez.

ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN	3
1.1 LA PIEL	3
1.2 TEJIDO ADIPOSO	5
1.3 METABOLISMO DEL TEJIDO ADIPOSO.....	6
1.3.1.Lipogénesis y lipólisis.....	7
1.4 LA CELULITIS.....	9
1.5 PENETRACIÓN DE FORMULACIONES EN EL TRATAMIENTO DE LA CELULITIS.....	13
1.5 OBJETIVOS DE ESTUDIO	14
2.MATERIALES Y MÉTODOS.....	14
2.1 DISEÑO.....	14
2.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	14
2.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	15
2.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	15
2.5. EXTRACCIÓN DE DATOS.....	15
2.6. RESULTADOS.....	15
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
3.1 PRINCIPIOS ACTIVOS.....	15
3.2 FORMULACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA CELULITIS... 19	19
4. CONCLUSIONES.....	37
5. BIBLIOGRAFÍA	38

1.INTRODUCCIÓN

1.1 LA PIEL

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano (6% corporal total) y uno de los más importantes, se trata de una barrera activa, interrelacionando con el medio y regulando la temperatura corporal.

Funciones:

Las principales funciones de la piel son:

- Protección:
 - La piel es la responsable de mantener la integridad del cuerpo. Protegiendo de daños externos como radiación UV, agresiones químicas, mecánicas y térmicas. Es una barrera activa contra los microorganismos y evita la deshidratación ya que es impermeable.
- Sensibilidad:
 - Se trata del principal órgano sensitivo, contando con receptores como el tacto, la presión, el dolor y la temperatura.
- Termorregulación:
 - La pérdida de calor está favorecida por la evaporación del sudor y así aumenta el flujo sanguíneo para la correcta vasculación de la dermis. Sus anejos como el pelo en coordinación con el tejido adiposo dificultan la pérdida de calor.
- Función metabólica:
 - La vitamina D se metaboliza en la dermis, fundamental para el correcto funcionamiento óseo. En el tejido adiposo subcutáneo se almacena gran cantidad de energía en forma de triglicéridos.
- Identificación:

- Define los dermatoglifos y el fenotipo.

La piel se compone básicamente de 3 capas:

Epidermis: La epidermis es una barrera autorenovadora efectiva en la superficie, compuesta principalmente de células hiperqueratinizadas.²

Se trata de la capa más externa de la piel, es la primera barrera de protección frente a la agresividad del ambiente con toxinas y bacterias.

Evita la pérdida de agua, fundamental a la hora del mantenimiento e hidratación de la piel. Formada por queratinocitos y no vascularizada.

Dermis: La dermis es la capa más profunda de células metabólicamente activas y matriz extracelular.² Se trata de la capa intermedia de la piel, su función principal es el sostén de la piel, regulando la temperatura el tacto y el dolor. Sus vasos sanguíneos se encargan de nutrir la epidermis más profunda.

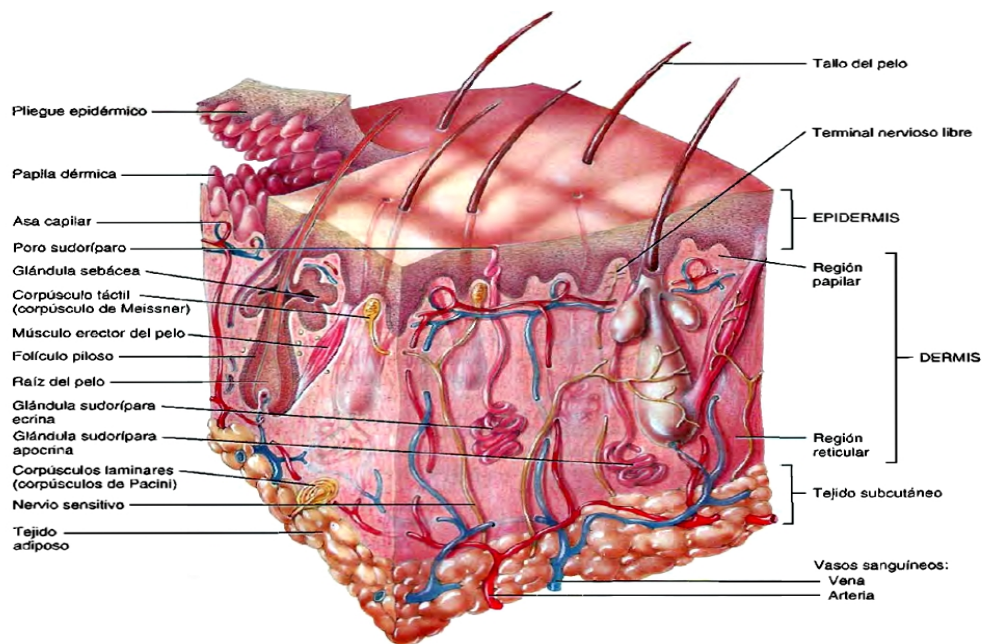
Rico en melanocitos y fibrocitos. Los fibrocitos una vez activados dan lugar a fibroblastos, sintetizando el colágeno, la elastina (principal tratamiento en antienvjecimiento) y los proteoglicanos.

Hipodermis: Es la capa más profunda de la piel. Compuesta principalmente por tejido conjuntivo laxo.

El tejido adiposo se acumula a nivel de la hipodermis, siendo esencial para la formación de la celulitis.

Tiene funciones importantes de reserva energética, al ser capaz de almacenar y liberar los ácidos grasos, lo que facilita que actúe como un aislante que protegerá a la piel de los impactos.

En la hipodermis será donde se desarrolla el aumento del tejido adiposo, modificando sus características habituales y provocando la aparición la celulitis.



Corte transversal de piel y tejido subcutáneo

FIGURA 1. Estructura de la piel.¹⁴

1.2 TEJIDO ADIPOSO

El tejido adiposo es el tejido más importante a la hora de explicar el origen de la celulitis, correctamente denominada paniculopatía edematosa.

Al ser uno de los tejidos más abundantes en el cuerpo, tiene especial relevancia en el peso corporal de ambos sexos, en mujeres un 20-25% y en hombres un 15-20%. Su distribución varía en función del sexo.

Las mujeres tienden a acumular el tejido adiposo en la parte inferior del cuerpo y en territorio subcutáneo mientras que los hombres tienden a acumularlo en la parte superior, sobre todo en la zona abdominal.

El tejido adiposo no solo está compuesto por adipocitos (aunque si en su mayoría) también en un 50% se compone por fibroblastos, células endoteliales y macrófagos.

El adipocito tiene un proceso de formación muy complejo, ya que de su formación depende la regulación de las hormonas así como de los factores de crecimiento. Un precursor se diferencia a adipoblasto, seguido de preadipocito y finalmente a adipocito.

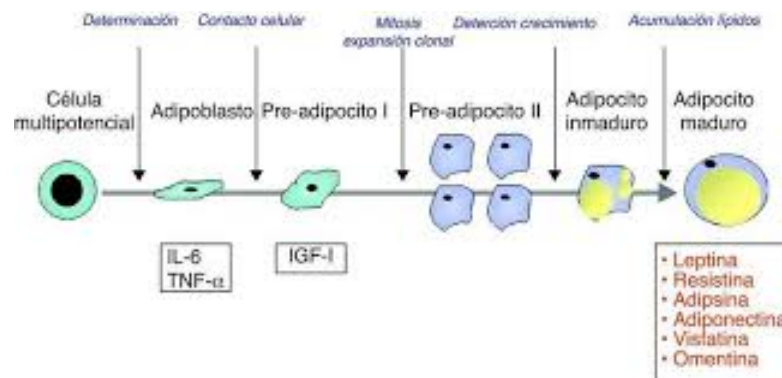


FIGURA 2. Proceso de formación del adipocito.

Existen dos tipos de tejido adiposo: Tejido adiposo marrón/pardo o multilocular y el tejido adiposo blanco o unilocular.

Tejido adiposo marrón/pardo o multilocular: Este tipo de tejido adiposo no se encuentra en el humano adulto, corresponde principalmente al embrión y al bebé. El tipo de célula es diferente, ya que son poligonales y pequeñas (20-40 μ m). Contiene un núcleo céntrico y esférico y numerosas gotas de lípido. No es relevante cuando se habla de la celulitis.

Tejido adiposo blanco o unilocular: Este tipo de tejido si que es corriente en humanos adultos, por tanto es este tipo de tejido adiposo el relevante a la hora de hablar de la celulitis. A diferencia del multilocular este tipo de célula es poliédrica y más grande (50-150 μ m), el tamaño depende del estado nutricional de cada individuo, es decir, de la cantidad de triglicéridos, que incrementa su volumen, es decir, aumenta su diámetro. Contiene una sola gota de lípido que ocupa todo el citoplasma, lo que desplaza los orgánulos a la periferia. Este tipo de grasa, tiene bastante relevancia como fuente energética, ya que capta ácidos grasos libres, los transforma en triglicéridos y después los hidroliza a ácidos grasos libres, lo que actúa como combustible. Actúa también como aislante y protector de órganos.

1.3 METABOLISMO DEL TEJIDO ADIPOSO

La relación entre la lipogénesis y la lipólisis es fundamental cuando se trata de mantener el equilibrio dinámico del tejido adiposo. Esta relación depende de diferentes factores como: el factor hormonal, el metabólico y el nervioso.

Lipogénesis y lipólisis son la consecuencia de la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) y de la lipasa hormono sensible (LHS), las cuales varían su actuación por las catecolaminas, el glucagón, la hormona del crecimiento, cortisol, esteroides sexuales, entre otros.

La razón por la que en unas zonas como el abdomen, las nalgas o la parte inferior de los muslos sean más propensas a sufrir de celulitis se debe a que las hormonas no actúan igual en todas las regiones del cuerpo, siendo estas zonas más sensibles y por lo tanto reaccionando de diferente manera.

1.3.1.Lipogénesis y lipólisis

Estos dos procesos de formación y eliminación del tejido adiposo es la causa principal por la que se forma la celulitis.

Lipogénesis: se trata de la formación de triglicéridos a partir de ácidos grasos y glicerol fosfato. Este proceso tiene lugar en el citoplasma.

Los ácidos grasos que intervienen en la formación de la lipogénesis provienen de la dieta. Para que se transporten por la sangre, deben hacerlo en forma de triglicérido, con la intervención de los quilomicrones y las VLDL. Estos triglicéridos son hidrolizados por las lipoproteínas lipasas (LPL), enzimas responsables del almacenamiento de la grasa en los adipocitos, situadas en las paredes de los capilares del tejido adiposo.

Cuando se descompensa la regulación de la lipogénesis es porque factores como el aporte de lípidos y glúcidos en exceso en la dieta y el potencial energético son muy elevados. Los valores de insulina altos (dieta hipercalórica o hiperprotéica) son muy importantes, ya que favorecen la actividad de la LPL.

Lipólisis: La lipólisis es el proceso contrario a la lipogénesis, es decir, la degradación de los triglicéridos liberando los ácidos grasos, los cuales son el combustible del organismo.

En este proceso la lipasa hormono sensible(LHS) tiene un papel especialmente importante, ya que con ella comienza todo el proceso.

Esta enzima esta regulada por las catecolaminas, a través de los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 . Las sustancias lipolíticas unidas al receptor β , modifican la estructura de la proteína G. La proteína G es activada a proteína Gs. De esta nueva proteína (Gs) se libera una subunidad, la subunidad α que activará a la adenilciclase.

Las sustancia antilipolíticas en cambio, se unen al receptor adrenérgico α_2 , lo que produce una proteína que inhibe la actividad de la β , la cual sería la proteína Gi. Esta nueva proteína libera otra unidad proteica, esta vez la β .

Esta unidad β unida a la unidad α que se había liberado anteriormente, van a disminuir la activación que la α producía sobre la adenilciclase.

El aumento del nivel intracelular de AMPc , debido a la activación de la adenilciclase, es lo que determina la lipólisis,

Cuando el AMPc es formado, actúa activando a la quinasa A, la que actúa catalizando la fosforilación de otra quinasa, por lo que la proteína quinasa aumenta bastante rápido.

Las quinasas que se han activado son las que fosforilan la enzima LHS, que es la enzima fundamental para que comience el proceso de la lipólisis.

La coordinación entre α y β juega, sin duda un papel muy importante a la hora de la regulación tanto del metabolismo energético como del peso corporal.

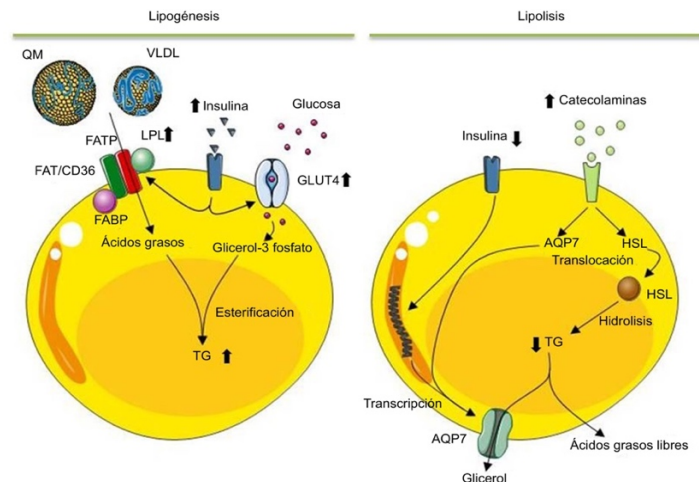


FIGURA 3. Lipogénesis y lipólisis.⁶

1.4 LA CELULITIS

El término celulitis comenzó a utilizarse en el año 1920, definiéndose como una distrofia de los tejidos mesenquimáticos no inflamatoria. Habitualmente se confunde con inflamación del tejido celular, provocado por infecciones por *Streptococcus* spp o *Staphylococcus* spp.

Existe una gran predisposición a confundir celulitis con obesidad. El exceso de peso puede ser un gran factor de agravamiento, no siendo el único iniciador, ya que en la obesidad se observan hipertrofias de los adipocitos.

En la celulitis tienen lugar alteraciones en la hipodermis y en la dermis, llevando a cabo problemas circulatorios y alteraciones en flujos linfáticos.

La presencia de celulitis provoca un déficit en la microcirculación, convirtiendo más permeables a la sangre y a las paredes de vasos linfáticos, lo que conlleva al flujo extravasado en el tejido circundante a causar congestión, causando hinchazón, que impide el acceso al tejido de sustancias nutritivas y oxígeno y dificulta el drenaje de toxinas.

El término celulitis se ha ido generalizando para definir alteraciones en el tejido adiposo hipodérmico, en especial el depósito de grasa subcutánea en determinadas zonas del organismo, como son la zona inferior de las nalgas, la superior de los muslos y la interna de las rodillas.

Estos trastornos conjuntivos, se clasifican en dos grupos:

- Los que afectarían al depósito lipídico adipocitario

- Los que inciden sobre la microcirculación y el espacio perivascular.

En ocasiones, en algunos casos predomina el componente lipídico, como consecuencia de un aumento anormal de grasa y un aumento del tamaño y número de los adipocitos.

No en todos los casos el acúmulo adiposo es sinónimo de obesidad generalizada, en este caso estaríamos hablando de **lipodistrofia segmentaria o localizada**.

En otros casos, el acúmulo de grasa coexiste con el componente vascular o intersticial, desembocando en fragilidad capilar, edema trasudado, fibrosis local y acúmulo de catabolitos como consecuencia de la dificultad en la circulación de retorno, a lo que se denomina **linfedema regional, de histoangiopatía y de paniculopatía edematofibroesclerótica**.

1.4.1 Etiopatogenia

El origen y las causas de la celulitis, no están definidas.

Existen tres teorías acerca de la formación de la celulitis:

- ◆ Un edema causado por un exceso de hidrofilia en la matriz intercelular.
- ◆ Una alteración homeostática a nivel microcirculatorio.
- ◆ Una alteración anatómica extraña en el tejido subcutáneo de la mujer respecto al hombre.

A la hipertrofia e hiperplasia adipocitaria hay que añadir la gran influencia que el factor capilar posee en su aparición, ya que determina la estasis circulatoria, la extravasación de trasudados de alto contenido proteico y el depósito excesivo de glicosaminoglicanos en el espacio intercelular perivascular.

Los adipocitos aparecen normalmente separados por el acúmulo de sustancia intercelular fibrosada, por lo que estos dos factores estarían relacionados conjuntamente.

Si al centrarnos en un abordaje terapéutico del problema de la celulitis, incidimos sobre estos dos factores (adiposo y vascular), debería proporcionar una notable mejoría, considerándolo como un tratamiento médico local o considerándolo como un tratamiento cosmético.

1.4.2 ¿A quién y dónde afecta?

La celulitis afecta principalmente a las mujeres en las zonas donde abunda más el tejido adiposo, como muslos, vientre, caderas, nalgas, interior de las rodillas, piernas y brazos, tiene una prevalencia más alta en mujeres de raza negra y latinas que en las mujeres nórdicas y anglosajonas. También se puede ver en varones, pero es más “rara”, ya que principalmente aparece cuando hay un déficit androgénico o en pacientes con adenocarcinoma prostático tratados con estrógenos, lo que conlleva a una alteración hormonal. El aumento de estrógenos sin duda favorece esta alteración hormonal facilitando la aparición de la celulitis, por ejemplo, en la adolescencia, en el embarazo o en el tratamiento con anticonceptivos orales.

1.4.3 ¿Qué factores intervienen en su aparición?

Factores hereditarios: Como anteriormente se ha comentado, la celulitis, puede verse también en los hombres pero normalmente, son las mujeres las que más lo sufren, en un 85% con más probabilidad.

Es más propia de las mujeres latinas o de raza negra que las mujeres nórdicas, un dato acerca de esto, es que las mujeres latinas tienen más tendencia a sufrirla en las nalgas, mientras que las nórdicas y las anglosajonas la tienen en el abdomen.

La disposición, cantidad y sensibilidad de los receptores hormonales es un factor genético importante, así como la fragilidad vascular.

Factores hormonales: Una de las causas por las que aparece en los hombres, es cuando son tratados con estrógenos, en el tratamiento de un adenocarcinoma prostático, por tanto, es evidente que los estrógenos femeninos son un factor determinante en la aparición de celulitis. No solo son responsables las hormonas

femeninas(estrógenos), también lo son otras como la insulina, las catecolaminas y las hormonas tiroideas

Factores directamente relacionados al estilo de vida: La influencia de una dieta desequilibrada, se ve directamente relacionado con un mayor aporte de energía (ya sea un gran aporte de azúcares o un gran aporte de cantidad de alimento), este exceso calórico estimula la síntesis y el almacenaje de grasas. La consecuencia de este almacenaje de grasas se observa directamente en la hipodermis, encargada de almacenar las grasas y responsable también de la silueta del cuerpo.

Factores psicológicos: Las catecolaminas, que están directamente relacionadas con el estrés y la ansiedad favorecen como se ha comentado anteriormente, la aparición de la celulitis.

1.4.4 Tipos de celulitis.

Actualmente, la celulitis se puede clasificar en 4 grupos, o bien, en blanda, dura o edematosa según la consistencia de la piel.

Cabe destacar, que a pesar de los tipos de celulitis, desde el punto de vista de tratamiento, únicamente se reconocen: alteración generalizada de la textura de la piel y hoyuelos.

A la hora de hacer un estudio para evaluar el tipo, es importante recordar que normalmente, pueden aparecer varios tipos de celulitis en una misma persona.

Grupo I: Aparentemente no hay síntomas, sólo en la realización de un estudio histopatológico puede verse un aumento de la permeabilidad y dilatación en los capilares, y una ligera alteración de forma y tamaño en los adipocitos.

Grupo II: No hay alteraciones en la piel en reposo, pero tras una compresión, si se ve palidez, un descenso de la temperatura y de la elasticidad.

Grupo III: En este grupo la piel si tiene un aspecto acolchado, o como se le denomina normalmente, piel de naranja, siempre en reposo. Al palpar si se observa granulaci3n y dolor.

Grupo IV: Similar al grupo III, pero mucho m1s evidente y mas dolor.

Seg1n la consistencia de la piel:

Celulitis dura: es una celulitis compacta, aspecto firme, y al palpar o presionar no se observan cambios. Es muy t1pica en mujeres deportistas o bien, en mujeres j3venes.

Celulitis blanda: Aparentemente ya tiene un aspecto m1s fl1cido y acolchado (piel de naranja) pero cuando hay cambios posturales se observa en mayor medida. Es com1n en mujeres sedentarias

Celulitis edematosa: Es la m1s evidente, en este tipo de celulitis si se observa un aumento de volumen en las extremidades inferiores y la paciente tiene dolor y pesadez de piernas.

1.5 PENETRACI3N DE FORMULACIONES EN EL TRATAMIENTO DE LA CELULITIS

Para el dise1o y preparaci3n de las formulaciones para la prevenci3n y el tratamiento de la celulitis, se deben tener en cuenta ciertos factores fisicoqu1micos como la lipofilia, ya que los activos que se desarrollan para el tratamiento de la celulitis act1an en la hipodermis (capa m1s profunda) depender1 de la permeabilidad en todas las capas. Si presentan muy buena permeabilidad en algunas capas pero en otras no, el tratamiento no ser1 efectivo, por lo que es preferible que la absorci3n sea moderada en todas las capas. Cabe destacar, que esta consideraci3n ser1 especialmente aplicable a principios activos formulados en soluci3n acuosa o en polvo fino.

Es importante la elección del principio activo, ya que si el vehículo es lipófilo y el primer paso es muy favorable para en la epidermis, la penetración después en la hipodermis será mucho más lenta, impidiéndose así el reparto del principio activo.

1.5 OBJETIVOS DE ESTUDIO

El objetivo de este trabajo es determinar los tratamientos más adecuados para abordar el problema de la celulitis.

Como objetivos específicos se proponen:

- Determinación de los ingredientes activos más efectivos para el tratamiento de la celulitis.
- Búsqueda de estrategias de formulación que faciliten la absorción del principio activo en el tratamiento de la celulitis.
- Análisis de nuevas técnicas para la prevención de la celulitis.
- Búsqueda de tratamientos cosméticos con una liberación prolongada en el tiempo.

2.MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Diseño.

Para la realización del presente trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica, empleando diferentes bases de datos: PUBMED Y MEDLINE.

2.2 Estrategia de búsqueda.

En primer lugar se realizó la búsqueda de los descriptores en el DECS(descriptores en ciencia de la Salud).

Los descriptores de búsqueda fueron: “celulitis”, “tejido adiposo”, “tratamiento”, “cafeína”, “permeabilidad de la piel”, en esta fuente de búsqueda se encontraron los descriptores en inglés: “cellulite”, “adipose tissue”, “treatment”, “caffeine” y “skin permeation”.

Cuando se obtienen los descriptores necesarios, se realizó una búsqueda en MeSH (Medical Subject Heading), lo que condujo la búsqueda a PUBMED. Se empleó la base de datos MEDLINE para hacer una revisión bibliográfica sobre las diferentes formulaciones propuestas para la celulitis. Se empleó la ecuación: ("Cellulite"[Mesh]) AND "Adipose Tissue"[Mesh]. Los resultados se filtraron en los últimos 10 años y en humanos.

2.3 Criterios de inclusión.

- Población: hombres y mujeres.
- Resultados: estudios que incluyan resultados de seguridad y eficacia, ensayos in vitro y ex vivo.
- Período: últimos 10 años.

2.4 Criterios de exclusión.

- Estudios preclínicos.
- Estudios sin resultados

2.5. Extracción de datos.

Las variables se recogieron en función de la inclusión de información acerca del tutor/tutores, con objetivos de estudio, características de la población definidos, intervención y seguimiento de los estudios.

2.6. Resultados.

Tras la búsqueda en la base de datos MEDLINE se encontraron 206 artículos, de los cuales, al filtrar los últimos 10 años se redujeron a 125 artículos.

De estos 125 artículos se seleccionaron un total de 14 artículos.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 PRINCIPIOS ACTIVOS.

El tratamiento tópico habitual para el tratamiento de la celulitis se basa en el aumento de la microcirculación, la reducción de la lipogénesis, la recuperación de la estructura normal de la piel y la eliminación de radicales libres.⁹

Estos tratamientos son ricos en cafeína, xantina, hidroxicitrato, galato de epilagalotequina, ácido linoleico, retinol aunque hay muchos compuestos y extractos de plantas en fase de investigación.

CAFEÍNA:¹

La cafeína actúa a nivel hipodérmico, específicamente sobre los adipocitos, activando su lipólisis e inhibiendo la fosfodiesterasa, aumentando la concentración de los niveles de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), del drenaje linfático y de la actividad de la lipasa.

El aumento de la concentración de AMPc en las células conlleva un aumento de la presión sanguínea y con ello la degradación de las grasas durante el proceso de la lipólisis.

La cafeína actúa mejorando el flujo sanguíneo microcirculatorio (que se ve disminuido con esta disfunción en la piel), acelera el drenaje del sistema linfático del tejido adiposo y activa la lipólisis en contraste con la inhibición de la lipogénesis.¹

Las propiedades óptimas que llevan a utilizar la cafeína como un ingrediente excelente en las formulaciones tópicas para el tratamiento de la celulitis, entre las ya mencionadas, debe destacar que la cafeína no se metaboliza durante el transporte a través de la piel, ya que con un bajísimo valor de log P(-0,07) permite generar altos flujos a través de la piel y cuenta con una alta solubilidad en agua (20 mg/ml). Con ello, se debe tener en cuenta los problemas asociados con las propiedades de la barrera cutánea y la administración de sustancias activas. Por tanto, para que la cafeína pueda alcanzar el sitio activo a la concentración efectiva, se han realizado diversos estudios^{1,2,3}, en concreto, en los últimos años los enfoques de liberación sostenida han atraído la atención para solventar estos inconvenientes.

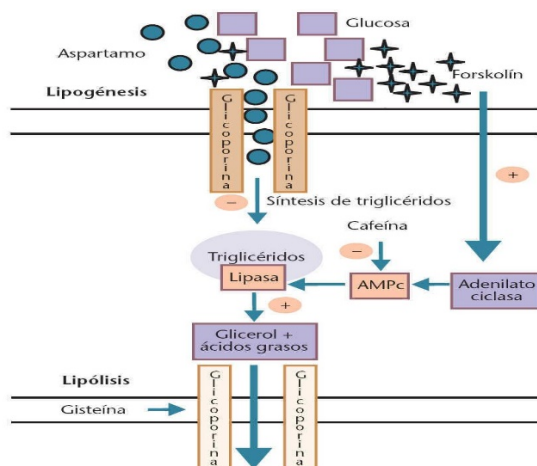


FIGURA 4. Mecanismo de acción de la cafeína.⁷

HIALURONATO:¹

Es un glicosaminoglicano endógeno no sulfatado, de origen natural. Es un componente del glicosaminoglicano de la matriz extracelular de la piel. Tiene una alta propiedad hidrófila y visco-elástica. Su degradación estimula la formación de células, promoviendo la hidratación de la piel.

Se utiliza para mejorar la permeabilidad de la piel.

PENTOXIFILINA:⁸

La pentoxifilina puede usarse por vía trasdérmica aumentando el flujo de microcirculación. Su principal función es mejorar la perfusión microcirculatoria ya que cuenta con la capacidad de influir sobre factores hematológicos, en la forma de los eritrocitos, en la agregación plaquetaria y en la concentración de fibrinógeno en plasma.

ÁCIDO ASCÓRBICO Y VITAMINA E:⁸

Estas vitaminas son agentes útiles en la prevención de radicales libre y eliminación de radicales libres, actuando como antioxidantes y protegiendo así la membrana de las células dérmicas y subcutáneas de la toxicidad de radicales libres. Mejoran la microcirculación.

NICOTINAMIDA:⁴

La nicotinamida es precursora de la coenzima NAD⁺ y NADP⁺, ambas coenzimas intervienen en procesos metabólicos anabólicos o catabólicos.

No tiene propiedades vasodilatadoras, por lo que es interesante a la hora de hablar de un tratamiento a largo plazo para la celulitis.

DIHIDROMIRICETINA:¹⁶

Se trata de un flavonoide origen vegetal, actúa a nivel de los adipocitos y lípidos con una triple acción: disminuyendo la adipogénesis y la lipogénesis y aumentando la lipólisis.

EXTRACTOS DE MUIRA PUAMA Y CATUABA:¹⁷

Cuenta con propiedades adaptógenas, originaria de Brasil. Su efecto lipolítico se basa en la modulación de los receptores beta-adrenérgicos bloqueando los receptores alfa. Aumenta el TNF-alfa para una acción lipolítica y vasodilatadora. Inhibe la síntesis del neurotransmisor neuropéptido induciendo la lipólisis.

EXTRACTO DE CRISANTELO:¹⁸

Se obtiene de las flores de una planta africana (crisalina). Actúa bloqueando los receptores adrenérgico alfa-2 situados en la membrana de los adipocitos encargados de frenar el efecto de la lipólisis. Activando la actividad lipolítica de la adrenalina también se favorece la eliminación de los ácidos grasos del adipocito. Contiene concentraciones de flavonoides y saponina, por lo que al contar con estas vitamínicas el tono venoso se fortalece y la permeabilidad capilar disminuye.

ISO-SLIM COMPLEX:¹⁹

Trata de una asociación de principios activos como la genisteína, el alga spirulina platensis y la cafeína.

Tanto la cafeína como la genisteína (isoflavona de la soja) inhiben la enzima fofosdiesterasa, inactivando el adenosín monofosfato cíclico que estimula la lipasa, enzima responsable de la ruptura de los triglicéridos. La genisteína inhibe

el proceso de formación de nuevo tejido adiposo, inhibiendo el proceso de formación y maduración de los adipocitos. Refuerza el tejido conectivo estimulando la formación de colágeno.

El alga spirulina estimula la lipólisis, protege del estrés oxidativo e hidrata la piel.

MUCOPOLISACARIDASA:²⁰

Reestructurante, se trata de una enzima regeneradora del tejido conectivo, por lo que se recobra fluidez, permeabilidad y se eliminan toxinas.

VITAMINA A (ALL-TRANS-RETINOL):²⁰

Actúa incrementando la síntesis de glicosaminoglicanos de la piel, aumentando la regeneración celular, normalizando la diferenciación, regulando el proceso de queratinización y aumentando la cantidad de colágeno y elastina.

PARCHES CON MICROAGUJAS:¹⁵

Este tipo de parches se utilizan para inducir la inflamación controlada en la piel. Perforar la piel con agujas de una adecuada longitud causará daños en los vasos sanguíneos superficiales dando como resultado una microculitificación. En este proceso se liberan plaquetas y se promueve la producción de factores de crecimiento, colágeno y elastina.

3.2 FORMULACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA CELULITIS.

Para el tratamiento de la celulitis las formulaciones más habituales son las clásicas: disoluciones y emulsiones de ambos signos así como hidrogeles con efectos calor o efecto frío. Desde hace algunos años se han importado a este sector las nuevas estrategias de formulación de la industria farmacéutica para intentar incrementar la efectividad de los activos.

- **ORGANOGELES**

Las **micropartículas** se han estudiado durante los últimos años para la administración dérmica de fármacos debido a que las estructuras poliméricas

proporcionan la liberación sostenida de los ingredientes farmacéuticos activos y para comportarse como un reservorio de fármaco en la piel.¹

Existen diversos métodos para la preparación de micropartículas, a pesar de ellos, el método más utilizado es el de secado por pulverización, ya que tiene una distribución de tamaño de partícula estrecha, un nivel satisfactorio de eficacia de encapsulación, un alto producto y una mejor estabilidad de las micropartículas.¹

En un estudio realizado por Simsolo, E. et al¹ se formulan micropartículas organogel (formulación semisólida con propiedades viscoelásticas) con el fin de diseñar un tratamiento de la celulitis a largo plazo.

Las formulaciones de micropartículas biodegradables cargadas con cafeína se prepararon con el método de secado por pulverización usando el hialuronato.

Las formulaciones de micropartículas se distribuyeron en organogeles de lecitina, en caso de que el contenido sea inferior al 95%, la lecitina no puede mostrar efecto de iniciación.¹

Los organogeles de lecitina son termoestables, transparentes y no irritantes, viscoelásticos y tienen capacidad de formar micelas. El estudio de estas propiedades sugiere que se podría tratar de sistemas adecuados para una administración tópica controlada. La formación de un organogel viscoelástico depende precisamente de esta capacidad para formar micelas que resulta en un enmarañamiento de la red micelar.¹

A pesar de que la lecitina es capaz de formar organogeles añadiendo una pequeña cantidad de agua, el tipo y la relación molar del disolvente orgánico será el limitante de la velocidad para la viscosidad.

Estas formulaciones son resistentes a la contaminación microbiana, ya que no son sensibles a la humedad. Pueden disolver fármacos tanto lipófilos como hidrófilos gracias a su propiedad anfifílica, por lo que son unos buenos candidatos para la administración de fármacos por vía tópica. Sirve como un medio orgánico para mejorar la penetración dérmica de fármacos poco permeables mediante la partición efectiva en la piel.¹

Este estudio permitió determinar que los organogeles de lecitina fueron los candidatos más adecuados para la administración del tratamiento tópico y para

facilitar el paso de los ingredientes activos a través de la epidermis, debido a sus propiedades reológicas óptimas.¹

En la formulación de organogeles con contenido en micropartículas con hialuronato para la aplicación tópica de la cafeína se usó la técnica de secado por pulverización, como se ha mencionado anteriormente, con partículas pequeñas y una estrecha distribución de tamaño.

Los resultados de **calorimetría de barrido diferencial**, indican que el fármaco puro presenta un pico endotérmico agudo a 238°(muestra la naturaleza cristalina de este).

La mezcla física de cafeína y hialuronato muestra una temperatura pico endotérmica menos que la cafeína pura, debido al efecto del hialuronato fundido ya que las moléculas de cafeína se desprenden poco a poco de la forma sólida. En los termogramas de las micropartículas cargadas de cafeína, no había pico que indicase fusión, lo que muestra que las moléculas del fármaco se encapsulan adecuadamente en las microesferas.¹

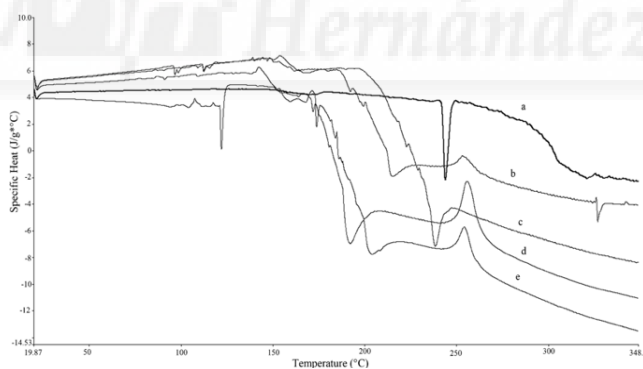


FIGURA 5 (tomado de 1): Termograma de la **a:** cafeína, **b:** hialuronato, **c:** mezcla física de cafeína y micropartículas no cargadas, **d:** micropartículas sin carga y **e:** micropartículas cargadas con cafeína.¹

Para valorar la citotoxicidad de las partículas se realizaron cultivos celulares, una vez se habían esterilizado por luz ultravioleta. Se llevó a cabo a través una prueba con la solución MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium

bromide), realizado en fibroblastos dérmicos de piel humana, incubados primero con micropartículas descargadas y después con micropartículas cargadas con el fármaco. En los resultados sobre la citotoxicidad se demuestra que las micropartículas cargadas con cafeína, no son tóxicas a nivel celular y que a una concentración de 0,02 mM proliferan. Por lo que estos estudios, nos dan certeza de seguridad a la hora de elegirlo como tratamiento. El perfil de seguridad, depende de los excipientes seleccionados, ya que depende de estos que la administración tópica sea tóxica o no.

Las formulaciones de organogel se pueden destinar a un amplio conjunto de aplicaciones sobre todo tipo de pieles, por lo que cuentan con una buena acogida. La principal razón es la formación de uniones para formar estructuras de red tridimensionales, lo que limita el flujo de fluidos y la inmovilización de moléculas solventes.¹ Ya que una de las propiedades principales de los organogeles de lecitina es su carácter anfifílico, ofrece la posibilidad de incorporar varios fármacos en su estructura. Por lo que, efectivamente, los organogeles proporcionan medios adecuados para la administración tópica de ingredientes activos con diferentes características fisicoquímicas. En este estudio, se prepararon organogeles de lecitina con un contenido de fosfatidilo del 95%, amarillos, homogéneos y con micropartículas de hialuronato cargadas con cafeína

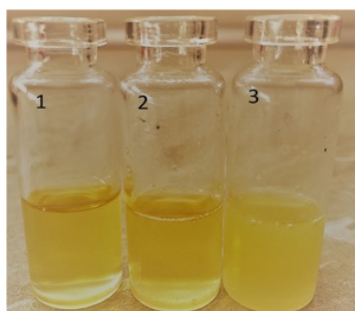


FIGURA 6 (tomado de 1): Apariencia macroscópica de las formulaciones de organogel (1: organogel; 2: organogel cargado con cafeína; 3: organogel cargado con micropartículas de cafeína)

En la determinación de pH de organogel, los que incluyen cafeína o micropartículas dan resultados aproximadamente 5,75(pH similar a la piel) por lo que son aptos para aplicación tópica. La viscosidad de las formulaciones de organogel cargadas con blanco se encontró en 4450 cps, cafeína en 4675 cps y micropartículas en 4615 cps, por lo que igualmente pueden clasificarse como aptos para aplicación tópica. En caso de existir alguna interacción entre el organogel y las micropartículas debería expresarse en la propiedades viscoelásticas de la formulación final. Por ello, las propiedades reológicas de las formulaciones organogel finales se midieron usando una deformación constante en las regiones viscoelásticas lineales, como respuesta a la cantidad de micropartículas en el módulo de almacenamiento elástico y el módulo de la pérdida de viscosidad.¹

La elevación del valor del módulo de almacenamiento elástico depende directamente de la presencia de cadenas de polímeros, que forman enredos de las uniones. Esta formulación también mostró un comportamiento de adelgazamiento por cizalladura, que se esperaba que se debiese a la facilidad de aplicación a la superficie de la piel.¹

El análisis de textura se realiza para conocer las propiedades mecánicas de adhesividad, cohesividad, compresibilidad y dureza.

El organogel con contenido en micropartículas presenta un valor de elasticidad adecuado, lo que indica que estas formulaciones son de rápida administración y sin goteo en la naturaleza.

Todas las formulaciones organogel, presentan alta cohesión (0,811) y valores aceptables de elasticidad (0.836).¹

Experimentos in vitro.

En la siguiente tabla se presentan los resultados de liberación de cafeína en polvo, cafeína de micropartículas de hialuronato (MC), cafeína de organogel (O-C) y cafeína de organogel cargados de micropartículas (O-MC).

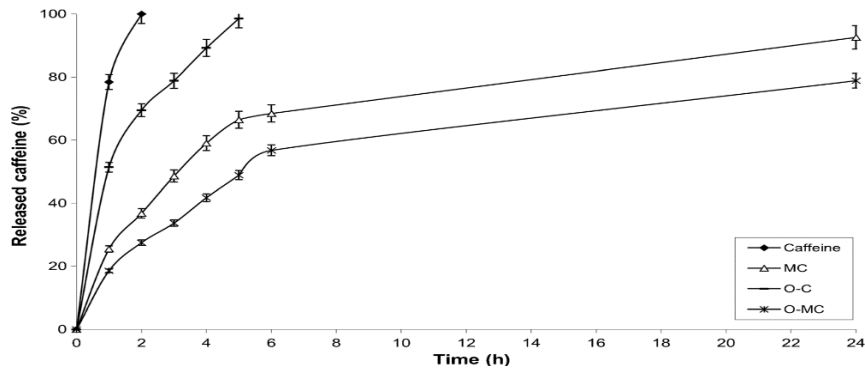


FIGURA 7 (tomado de 1) : Liberación de los perfiles de cafeína a raíz de las formulaciones.

Se pueden observar las diferentes propiedades y capacidad de liberación en cada tipo de formulación.

En el caso de las micropartículas, aproximadamente un 70% se libera en las primeras 6 horas. En el caso del organogel, el 70% se libera en las primeras 2 horas. Toda la liberación de cafeína en polvo se libera en 2 horas. Y finalmente, la cafeína contenida en micropartículas de organogel se liberó de forma controlada en 24 horas.

Las micropartículas y micropartículas organogel, en el primer punto se liberan de forma rápida, lo que se conoce con el término Bburst, lo que indica que se libera aproximadamente el 30%.¹

Por tanto, los resultados, indican que la liberación de cafeína en micropartículas en organogel, se ajusta mejor al modelo cinético Weibull si lo comparamos con otros estudios. Lo que indica una liberación más pronunciada al principio seguida de una liberación controlada.

Experimentos ex vivo.

Los estudios de experimentación ex vivo se realizaron con piel abdominal de rata. La penetración en la piel de rata en las distintas presentaciones se midieron a través de las células de Franz.

Los resultados fueron que la cantidad de cafeína que se libera las primeras 6 horas aumenta continuamente, a partir de las 6 horas hasta llegar a las 24 es una liberación lenta continua.

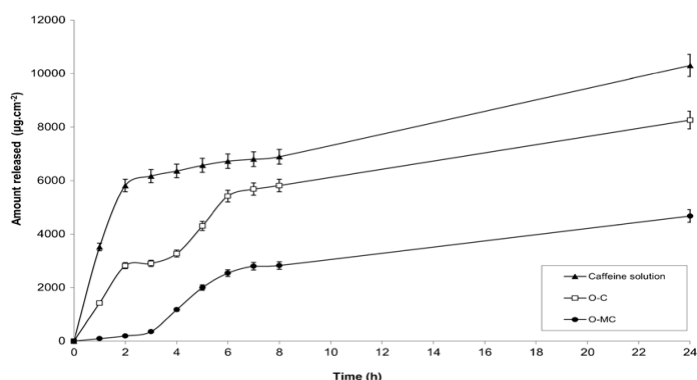


FIGURA 8 (tomado de 1): Cantidad acumulada de cafeína en las formulaciones¹

- **NIOSOMAS**

Los niosomas son sistemas vesiculares formados por surfactantes no iónicos, que se hacen más estables por la presencia del colesterol.¹²

Cuentan con una naturaleza anfifílica, por tanto son capaces de atrapar sustancias hidrofílicas en su interior o bien, hidrófobas en su región menos polar. La principal diferencia entre un niosoma y un liposoma es que los niosomas son mucho más estables químicamente hablando.

Cuando nuestro objetivo es la administración de un determinado activo, una liberación controlada o aumentar la permeabilidad son muy útiles por el potencial que poseen. La administración de fármacos en forma de vesículas niosómicas prolonga su tiempo de circulación y lo dirige su efecto a los tejidos requeridos.¹³ La forma de dosificación en gel es muy adecuada para la aplicación tópica y transdérmica, por ello podrían ser técnicas de mejora cuando el objetivo es aumentar la permeación del activo.

Las vesículas niosómicas en un estudio realizado por Teaima, M. et al⁹ se prepararon a partir de Tween 60 y CHO (80:20), lo cual dio un porcentaje de eficiencia de atrapamiento de 94,29% (valor de $p < 0,05$). A medida que la concentración de colesterol aumentó en un 20% la eficiencia para atrapar la cafeína aumentó. Cuando el aumento de la porción de colesterol aumenta

demasiado se llega a una disminución de la eficiencia de atrapamiento, lo que produce una pérdida de encapsulado.

Las vesículas niosómicas que tienen valores de potencial aproximadamente de -30 mV son más estables debido a la presencia de una repulsión eléctrica. Por tanto, cuanto mayor es el potencial, más estables las vesículas.⁹

Mediante calorimetría diferencial de barrido se determinaron los picos endotérmicos para cafeína pura, carbopol 940 y urea a proporción 1:1:1. La mezcla física de los tres mostró un pico característico de la cafeína de 240°C, por lo tanto, esto revelaba que no existían interacciones en la mezcla, lo que significa que la cafeína es compatible con los excipientes del gel preparado.

Permeación in vitro

Estos estudios se realizaron en piel de rata aplicando iontoforesis, que mejora la penetración y las fórmulas solas.

Todas las fórmulas contenidas en el gel niosomal de cafeína causaron diferencias significativas en el tratamiento de la celulitis, con y sin iontoforesis.

Evaluación in vivo

Todas las diferentes fórmulas del gel niosomal causaron una reducción de 51%-79% en el área de la capa grasa en comparación con el control, por tanto la cafeína promovió de manera eficiente la acción lipolítica, con lo que se disminuye el diámetro y el grosor de las células grasas.⁹

• TRANSPORTADORES DE LÍPIDOS NANOESTRUCTURADOS.

Los **transportadores de lípidos nanoestructurados**, son la segunda generación de nanopartículas lipídicas. Se componen de lípidos sólidos y lípidos líquidos, permitiendo que una matriz se forme en el interior de la nanoestructura, facilitando así la formación de estos con altas cargas de fármacos, una menor liberación de fármaco en el proceso de almacenamiento y necesita una menor cantidad de agua de suspensión de partículas.

Los portadores de lípidos nanoestructurados se prepararon mediante una emulsión doble.²

Uno de los principales problemas es la penetración del activo en la piel, En un estudio publicado por Rodrigues, F.et al ² se propuso el uso de Coffee Silverskin(CS) en transportadores de lípidos nanoestructurados, ya que podría ser un avance en el tratamiento de este inconveniente. Coffee Silverskin es un subproducto del café que se obtiene en el proceso del tostado del café y no tiene valor comercial, por lo que se descarta como residuo.²

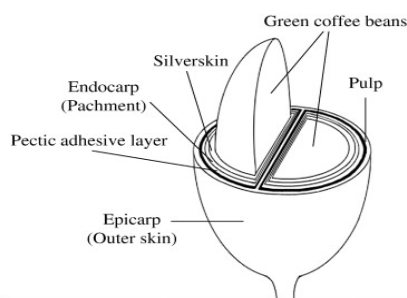


FIGURA 9: Grano de café¹¹

Se han determinado las propiedades de este subproducto ², debido a su alto contenido en antioxidantes, efectos citotóxicos e isoflavonas.

El contenido de cafeína en Cofee Silverskin es de aproximadamente 10 mg/g, 3,5 veces menor que la mayoría de infusiones de café.²

Las nanopartículas de lípidos requieren bajos costes de producción, no requieren un proceso complejo y presentan baja toxicidad, debido a que no es necesario el uso de solvente orgánicos para su síntesis.

Al analizar los transportadores de lípidos nanoestructurados, los resultados mostraron que las nanopartículas cargadas con extracto presentaban un tamaño medio y PDI de casi 200 nm y por debajo de 0,250.²

Una vez se añadió el extracto de CS, el tamaño de partícula no aumentó ni disminuyó significativamente, lo que indica que la incorporación de este ingrediente no tiene una gran influencia en el tamaño de las nanopartículas.²

Un tamaño de 200 nm, es adecuado para una aplicación tópica, ya que lo ideal es un tamaño menos de 500 nm.

El **potencial zeta** trata de un parámetro que indicaría la estabilidad física de las dispersiones coloidales, con ello, altos valores, negativos o positivos, indican

esta estabilidad. Los resultados del potencial zeta demostraron que los transportadores de lípidos nanoestructurados estaban cargados negativamente. La piel está cargada negativamente, por lo que las interacciones deben ser leves, ya que las partículas cargadas positivamente y neutras no penetran.²

AE (eficiencia de asociación) trata de otro parámetro importante para la caracterización de nanopartículas. El valor de AE debe ser alto, ya que de lo contrario habría una pérdida de compuesto en su producción, lo que conllevaría a utilizar altas cantidades de principio activo. El AE de un sistema de entrega como los transportadores de lípidos nanoestructurados es una característica importante a controlar, ya que nos indicará la cantidad de CS que se asocia al lípido, produciendo los transportadores cargados. Este se evaluó durante 180 días.

Los porcentajes fueron bajos, tanto en tiempo 0 como en 180 días de almacenamiento, lo que lleva a pensar que la concentración de CS asociada no se modificó.

La morfología de las nanopartículas producidas se analizó mediante **crio-SEM** después de la producción y a lo largo del tiempo con el fin de obtener más información sobre el tamaño de partícula y la morfología de los transportadores. Los tamaños observados por crio-SEM estaban en el rango de 150-200 nm, sin apreciarse ninguna diferencia entre los transportadores de lípidos nanoestructurados y los transportadores con CS.²

Se puede deducir, una buena estabilidad de asociación entre CS con los transportadores, ya que el ingrediente activo dentro de los sistemas fue igual cuando se almacenó a 25°C/65% HR y 40° C/75% HR durante 180 días. Por lo que cabría esperar que la cafeína de CS es una molécula estable, no degradándose fácilmente, al menos a las temperaturas estudiadas.

Permeación in vitro.

Para la administración tópica de compuestos, ya sean sintéticos o naturales, debe liberarse un ingrediente activo del vehículo, capaz de penetrar en la epidermis en primer lugar, el estrato córneo y alcanzar capas inferiores de la piel.

Se ha demostrado, que el extracto CS, es capaz de atravesar las capas de la piel y llegar incluso a producir una actividad farmacológica, pero que este efecto no sólo sea debido al principio activo que utilizamos si no a la cooperación de varios compuestos.

Para considerar un producto como cosmético, el ingrediente activo debe permanecer en la piel y que no penetren demasiado profundos, de manera que no se produzca esta acción farmacológica, ya que dejaríamos de hablar de efectos cosméticos.

Considerando el tamaño de los transportadores submicrométrico y su naturaleza similar a la perla, los transportadores de lípidos podrían ser una ayuda prometedora para la penetración de algunos compuestos en ciertas capas de la piel. La cafeína se trata de un compuesto hidrofílico. Estamos utilizando un extracto natural con un contenido de cafeína de aproximadamente un tercio de los granos de café, la incorporación a los transportadores podría garantizar que se envíen grandes cantidades a las células de grasa.²

El análisis de penetración se realizó con piel de oreja de cerdo en células de **difusión de Franz**, se realizó tanto con CS como con NLC-CS (transportadores de lípidos nanoestructurados y Coffee SilverSkin).

Los resultados, predijeron que el perfil de liberación de cafeína de NLC se encontró en las primeras 8 horas (ya que la cafeína es muy hidrofílica). Los datos, muestran una mejoría de penetración con los transportadores. En las primeras 8 horas, solo una pequeña cantidad de activo atravesó la piel (20% para el extracto y 25% para NLC-CS). Por lo que, cabe destacar la dificultad de este compuesto para atravesar la piel. Una manera de mejorar esta penetración sería aplicando potenciadores de penetración, como el etanol.

El etanol sería un buen potenciador de penetración, pero el problema sería su rápida evaporación y que la cafeína es un compuesto hidrofílico.

Según los resultados de permeación in vivo, los portadores de nanolípidos podrían ser una óptima estrategia para maximizar la entrega de ingrediente activo a los compartimentos inferiores de la piel, ya que revela un perfil de liberación de dos fases, comenzando con una liberación rápida en la fase inicial y llevando a cabo una liberación de fase prolongada hasta las 8 horas.

Estudios previos in vivo indican la seguridad de los extractos para aplicación tópica, así como para formulaciones cosméticas finales.²

NLC-CS presenta dimensiones aceptables, ya que el **potencial zeta** y **AE** representan valores altos y los valores de PDI son bajos.

Crio-SEM demostró una forma esférica y una superficie lisa en el momento de la producción. La estabilidad de las formulaciones también se confirmó después del almacenamiento durante 180 días a diferentes temperaturas y humedades relativas.²

Por lo tanto, se demuestra que los transportadores de lípidos nanoestructurados asociados con el subproducto Coffee SilverSkin, podría ser una alternativa de peso para el tratamiento tópico de la celulitis.

- **COMPRESAS HERBALES TAILANDESAS MODIFICADAS³**

Las compresas herbales se presentan como un tratamiento complementarios efectivo. Un estudio codigido por Ngamdokmai, N. et al³ hace referencia a un tratamiento incremental, con compresas herbales, gracias a una mezcla de hierbas tailandesas (Trikatu), cuyo contenido es 6-gingerol y piperina, a lo que se añadió cafeína.

Las compresas se aplican con calor, masajes y hierbas. La formulación de las compresas tradicionales contienen: ***Curcuma longa L., Zingiber cassumunar Roxs., Cymbopogon citratus, Citrus hystrix, Cinnamomum camphora y NaCl(7%).***

En cambio, las compresas herbales modificadas potenciadoras del efectos anti-celulítico, reduciendo la inflamación, incrementando la circulación microvascular, estimulando la lipólisis y reduciendo la lipogénesis contienen:

- ***Zingiber officinale Roscoe* →20%**
- ***Piper nigrum* → 7.5%**
- ***Piper retrofractum Vahl* →7,5**
- ***Camelia sinensis* →7,5%**
- ***Coffea arabica(Café y té)* →7,5%**

De acuerdo con esta formulación, se realizó un ensayo a doble ciego, controlado con placebo en una cohorte de 21 mujeres con celulitis, de 20 a 55 años. Los criterios de exclusión serían embarazo, lactancia, trastornos para la coagulación, cicatrices, infecciones locales o marcas, enfermedades sistémicas, neuropatías, etc.

El objetivo principal era la reducción de la celulitis, y el punto final secundario sería la reducción de la circunferencia del muslo, pliegue de la piel y grosor.

En el ensayo, una vez se había acabado el período de reclutamiento, se tomaron fotos de los muslos con celulitis.

El tratamiento con compresas de hierbas y el tratamiento con compresas de placebo contra el muslo contralateral se realizaron al azar.

Los técnicos de laboratorio se encargaron de cocer al vapor las compresas y los tratamientos se aplicaban los lunes y los jueves durante 8 semanas.

Las compresas se aplicaban a la pierna mediante movimiento cónico durante 10 segundos alrededor de un eje fijo sobre la superficie de la piel y presionando con 2 kg de fuerza. Cada 5 minutos se cambiaba la compresa para que las superficies laterales e internas del muslo fuesen tratadas. De manera que el tratamiento en cada pierna eran 30 minutos.

Se midieron dos circunferencias usando el borde superior de la rótula proximal como referencia y un metro específico, realizándose esta medición 3 veces:

- 15 cm (muslo inferior)
- 25 cm (muslo superior)

El estudio final se realizó de 21 mujeres de las cuales todos tenían sobrepeso y 6 de ellos eran obesos.

En el índice de masa corporal no se encontró ningún cambio. La adherencia de los pacientes fue del 100%.

Las puntuaciones en la escala de gravedad indicaron que 16 tenían celulitis severa.

En la comparación de los resultados de los estudios placebo con las compresas, las compresas de placebo no tenían efecto detectable sobre la celulitis, mientras que las compresas redujeron las puntuaciones de la celulitis de forma robusta, progresivamente hasta 5 semanas.³

En el período de post-tratamiento de 2 semanas el efecto conseguido se había disipado, por lo que esto nos indica claramente que la patología subyacente no se había tratado.

En la semana 9 una paciente no solo no disminuyó la celulitis si no que aumentó (valores compatibles de error).

En la siguiente figura se muestra una paciente a los largo de su tratamiento.

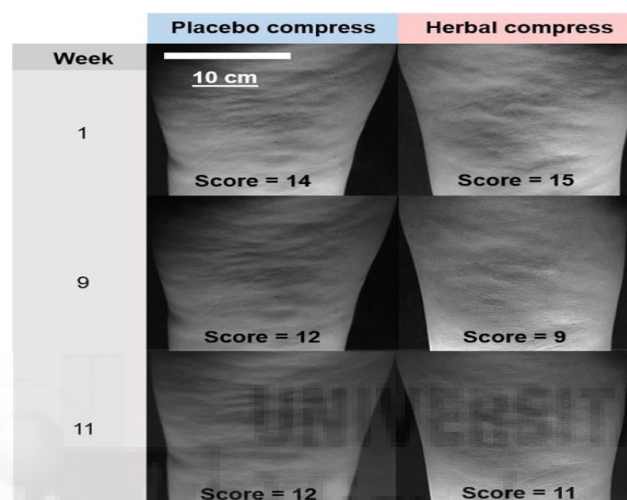


FIGURA 10 (tomado de 3): Representación fotográfica de la evolución de una paciente del estudio. Están tomadas al principio del tratamiento(semana 1), durante el tratamiento(semana 9) y al finalizar el tratamiento (semana 11).

La reducción de la celulitis no era directamente proporcional a la edad ni a la masa corporal.

No se informaron de efectos adversos en los cuestionarios que los pacientes realizaban, tampoco rojeces, hinchazón o irritaciones.

Los mecanismos de acción son difíciles de definir pero la hemodinámica mejorada, el aclaramiento del edema y la inflamación reducida desempeñan un papel importante.³

La movilidad y la antioxidación de triglicéridos mejoran la función de los adipocitos, contribuyendo a cambiar el tejido adiposo predominante inflamatorio a un fenotipo antiinflamatorio. Por tanto, sin necesidad de disminuir el peso, la reducción de la grasa percutánea puede mejorar la función vascular.

- **SISTEMAS DE EMULSIÓN/MICROEMULSIÓN**

En un estudio dirigido por Tuncay, S. et al⁴ **se propusieron diferentes sistemas de emulsión para la administración dérmica de la nicotinamida** (vitamina B3 o niacinamida) pueden tener efectos beneficiosos en el tratamiento de algunas disfunciones de la piel entre ellas la celulitis.

No existen como tal formulaciones que contengan nicotinamida solo, existen otras con más principios activos, por ello se sugiere una formulación adecuada de nicotinamida para una correcta aplicación dérmica utilizando microemulsiones y emulsiones múltiples.

Para favorecer el flujo a través de la piel, la elección de un vehículo apropiado juega un papel fundamental.

La microemulsión podría ser un sistema para una aplicación tópica y una liberación correcta del ingrediente activo. Las **microemulsiones** se componen básicamente de **aceites, tensioactivos, cotensioactivos** y una **fase acuosa**, siempre a proporción.⁴

Entre otras, algunas de las ventajas de las microemulsiones es su facilidad de fabricación ya que son termoestables, fáciles de administrar tópicamente y, habitualmente son estables.

Los resultados de algunos estudios han sugerido que los vehículos de microemulsión tienen un potencial significativo para aumentar la **penetración** de sustancias **hidrófilas, lipófilas** y **anfifílicas** en la piel en comparación con vehículos convencionales como cremas y geles.⁴

Se ha demostrado, que las microemulsiones aumentan el flujo transdérmico del fármaco lipofílico hasta cuatro veces, en comparación con una emulsión convencional de aceite en agua y aumentaban el flujo transdérmico del fármaco hidrofílico casi 10 veces en comparación con los hidrogeles.⁴

Las emulsiones A/O/A son útiles para encapsular varios activos ya que tienen la capacidad de protegerlos para una liberación adecuada y favorecer la eficacia. Las propiedades que puede ofrecer una emulsión múltiple con respecto a las simples son diversas, debido a su fase acuosa externa, mantienen una viscosidad baja, facilitando su manejo y una mejor aplicación, ya que ofrecen la posibilidad de formular texturas ligeras y menos grasas. Cabe destacar, que la

viscosidad de las emulsiones múltiples es directamente proporcional a la viscosidad de la fase externa, por lo que por ello, la presencia de la nicotinamida en la fase externa sería lo que puede provocar el aumento de la viscosidad.

Se realizaron pruebas de estabilidad térmica realizadas a 8 ± 0.1 , 25 ± 0.1 y $40\pm 0.1^\circ\text{C}$ y el ensayo de centrifugación. La estabilidad se verifica por separación de fases, viscosidad y aspecto físico y las formulaciones se encontraron estables durante 3 meses.⁴

TEWL se utiliza para conocer las características de la barrera acuosa de la piel, ya sea en condiciones fisiológicas o con disfunciones de la piel. Nos proporciona predicciones para predecir irritación, por lo que es de utilidad para observar la efectividad del tratamiento.

Para determinar la solubilidad de la nicotinamida, en primer lugar es importante conocer el grado de saturación de esta en el vehículo para tener certeza de la concentración de fármaco que se alcanza en la capa externa del estrato córneo. Los resultados de la siguiente tabla expresan los datos de la solubilidad:⁴

Oils and surfactans	Solubility ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Oleic acid	194.45 ± 1.38
Paraffin liquid	21.51 ± 0.75
Abil EM 90®	39.41 ± 1.23
Span 80®	120.78 ± 2.16
Tween 80®	156.16 ± 1.68

TABLA 1(tomado de 4): Datos de solubilidad de la nicotinamida en aceites y surfactantes a 20° .

Los componentes de microemulsión muestran más capacidad de solubilización para el ingrediente diana que los componentes de emulsión múltiples. Se afirmó que la mayor solubilidad de los fármacos tanto lipófilos como hidrófilos en

microemulsiones podría atribuirse a los sitios de solubilización adicionales del resto hidrófilo y lipófilo de la película interfaz del agente tensioactivo formado.⁴ En la tabla, el ácido oleico muestra que sería el más capaz para solubilizar en componentes de microemulsión. Cuenta con capacidad para fluidificar la capa lipídica del estrato córneo, por lo tanto es un potenciador que mejorará la penetración del activo en el estrato córneo.

Tras realizar estudios de preformulación, se construyeron diagramas de fase, representándose en ellos la región de microemulsión translúcida.

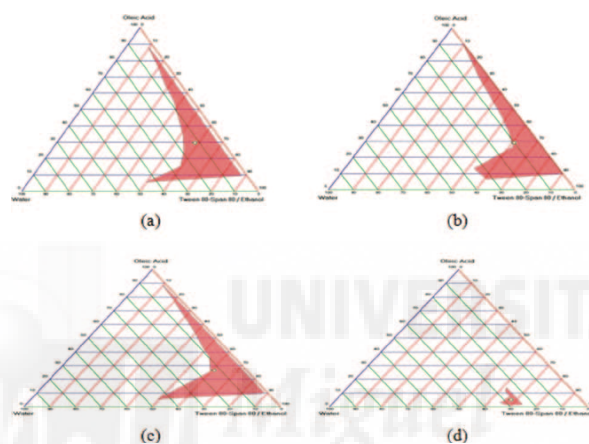


FIGURA 11(tomado de 4): Diagramas de fase pseudo-ternaria de sistemas de microemulsiones.

El área de la región de la microemulsión cambió ligeramente de tamaño con la relación cambiante de surfactante a cotensioactivo, alcanzando un máximo a S/CoS DE 0.5/1.⁴

Como formulación principal, se selecciona la microemulsión con el área más grande. La formulación principal consiste en altas cantidades de agua y cantidades más reducidas de aceites y surfactantes. Las formulaciones más adecuadas para una aplicación cosmética fueron O/A, agregando más agua, lo que facilita la carga de activos más solubles.

Las características fisicoquímicas de la formulación seleccionada se determinaron tanto en la microemulsión como en la microemulsión con fármaco.

Los valores de pH fueron todos adecuados con respecto al rango fisiológico y los tamaños de microemulsión descargada tanto con fármaco entran dentro del rango con gotas de 10-100 nm.

Los valores de conductividad y viscosidad de la formulación se encontraron iguales con y sin nicotinamida.⁴

Estudios de permeación ex vivo.

Los estudios de permeación se realizaron a través de la **permeación tipo difusión de Franz** con piel de rata.

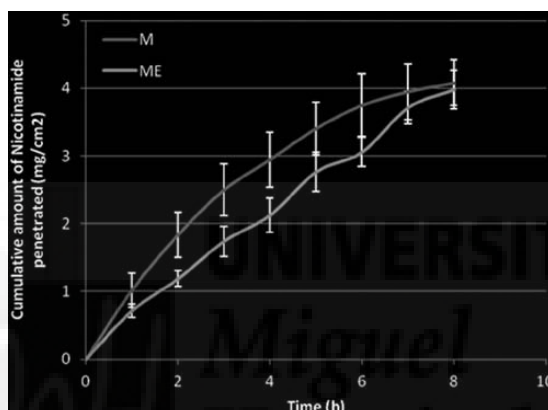


FIGURA 12(tomado de 4): Cantidad acumulada de nicotinamida penetrada en función del tiempo

Al cabo de 8 horas, la liberación de nicotinamida de la microemulsión y la formulación de emulsión múltiple era de 52 y 50%, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas entre ambas emulsiones y el coeficiente de permeabilidad fue similar.

La diferencia, se basa, básicamente en que el coeficiente de difusión de la microemulsión era más alto. El tiempo de las permeaciones es mayor para las microemulsiones, lo que lleva a pensar que el etanol y el ácido oleico potenciaban la penetración, debido a que ambos modifican la capa lipídica del estrato córneo. Se ha demostrado que el etanol extrae los lípidos del estrato córneo y altera la función de barrera, mejorando particularmente la penetración de más ingredientes activos hidrófilos a través de la piel.⁴

Ambas formulaciones tienen entre sí ligeras diferencias. Las diferencias principales se centrarían en que la formulación de emulsión múltiple de nicotinamida muestra un tiempo de retardo más corto, ya que los perfiles de liberación y la cantidad de absorción de nicotinamida fueron similares.

Los valores de TEWL para la microemulsión fueron superiores en comparación con las emulsiones múltiples, pero como se ha mencionado anteriormente, puede que se debiera a la alta concentración de etanol y ácido oleico.

Por lo que para concluir, se puede considerar ambas formulaciones como aptas para una aplicación tópica de nicotinamida.

4. CONCLUSIONES.

- Los ingredientes activos más efectivos para el tratamiento de la celulitis son las bases xánticas, el ácido hialurónico, la nicotinamida y extractos de plantas como el jengibre o la camelia. Han demostrado una potente actividad lipolítica la pentoxifilina, dihidromiricetina así como los extractos vegetales de muira puama, catuaba y crisatelo entre otros. Más recientemente se ha demostrado la eficacia para promover factores de crecimiento, colágeno y elastina de los parches con microagujas.
- Para mejorar la penetración del principio activo en un tratamiento para la celulitis se han usado diversas técnicas de formulación como organogeles de lecitina, transportadores de lípidos nanoestructurados, niosomas, microemulsiones y agentes potenciadores de la penetración cutánea clásicos como etanol o ácido oleico
- Para la prevención de la celulitis es ideal un uso de las compresas herbales tailandesas³ de manera continua.
- Las estrategias de formulación que permiten una liberación sostenida de ingredientes activos y que han resultado efectivas en

el tratamiento de la celulitis son las emulsiones oleosas y las formulaciones basadas en nanotecnología.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Simsolo, E., Eroğlu, İ., Tanrıverdi, S. and Özer, Ö. (2018). *Formulation and Evaluation of Organogels Containing Hyaluronan Microparticles for Topical Delivery of Caffeine..* [online] PUBMED. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=\(CELLULITE\)%20AND%20MICROCARTICLE](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=(CELLULITE)%20AND%20MICROCARTICLE).
2. Rodrigues, F., Alves, A., Nunes, C., Sarmiento, B., Amaral, M., Reis, S. and Oliveira, M. (2016). *Permeation of topically applied caffeine from a food by-product in cosmetic formulations: Is nanoscale in vitro approach an option?.* [online] PUBMED. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=\(\(CAFFEINE\)%20AND%20CELLULITE\)%20AND%20NANOSTRUCTURED%20CARRIERS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=((CAFFEINE)%20AND%20CELLULITE)%20AND%20NANOSTRUCTURED%20CARRIERS).
3. Ngamdokmai, N., Waranuch, N., Chootip, K., Jampachaisri, K., Scholfield, C. and Ingkaninan K, K. (2018). *Cellulite Reduction by Modified Thai Herbal Compresses; A Randomized Double-Blind Trial..* [online] PUBMED. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=\(\(CELLLITE\)%20AND%20COMPRESS\)%20AND%20HERBAL%20MEDICINE](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=((CELLLITE)%20AND%20COMPRESS)%20AND%20HERBAL%20MEDICINE).
4. Tuncay, S. and Özer, Ö. (2013). *Investigation of different emulsion systems for dermal delivery of nicotinamide..* [online] PUBMED. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=\(\(MICROEMULSION\)%20AND%20MULTIPLE%20EMULSION\)%20AND%20CELLULITE\)%20AND%20TRANSEPIDERMAL%20WATER%20LOSS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=((MICROEMULSION)%20AND%20MULTIPLE%20EMULSION)%20AND%20CELLULITE)%20AND%20TRANSEPIDERMAL%20WATER%20LOSS).
5. Zerini, I., Sisti, A., Cuomo, R., Ciappi, S., Russo, F., Brandi, C., D'Aniello, C. and Nisi, G. (2015). *Cellulite treatment: a comprehensive literature review..* [online] PUBMED. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26147372>.

6. Badimon, L., Blanca, O. and Gemma, V. (n.d.). *Células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo y su potencial reparador en la enfermedad isquémica coronaria*. [online] MEDTRONIC. Available at: <http://www.revespcardiol.org/es/celulas-madre-mesenquimales-derivadas-tejido/articulo/S0300893215002080/>.
7. Alcalde, M. and Del Pozo, A. (2007). *Nuevos activos anticelulíticos (II). Adiporeguline*. [online] ELSEVIER. Available at: <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-nuevos-activos-anticeluliticos-ii-adiporeguline-13114092>.
8. Hexsel, D. and Soirefmann, M. (2011). *Cosmeceuticals for cellulite*.. [online] PUBMED. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=\(\(\(Cellulite\)%20AND%20Otópical%20treatments\)%20AND%20cosmeceuticals\)%20AND%20microcirculation%20flow\)%20AND%20lipogenesis](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=(((Cellulite)%20AND%20Otópical%20treatments)%20AND%20cosmeceuticals)%20AND%20microcirculation%20flow)%20AND%20lipogenesis)
9. Teaima, M., Abdelhalim, S., El-Nabarawi, M., Attia, D. and Helal, D. (2018). *Non-ionic surfactant based vesicular drug delivery system for topical delivery of caffeine for treatment of cellulite: design, formulation, characterization, histological anti-cellulite activity, and pharmacokinetic evaluation*.. [online] PUBMED. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28956468>
10. Friedmann, D., Vick, G. and Mishra, V. (2017). *Cellulite: a review with a focus on subcision*.. [online] PUBMED. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28123311>.
11. Narita, Y. and Inouyea, K. (2014). *Review on utilization and composition of coffee silverskin*. [online] SCIENCEDIRECT. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0963996914000295>.
12. Cerqueira-Coutinho, C., MANSUR, C. and DOS SANTOS, E. (2016). *Niosomes as Nano-Delivery Systems in the Pharmaceutical Field*.. [online] PUBMED. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27651102>.

13. Kamboj, S., Saini, V. and Bala, S. (2014). *Formulation and characterization of drug loaded nonionic surfactant vesicles (niosomes) for oral bioavailability enhancement..* [online] PUBMED. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24672401>.
14. Anon, (2018). *Estructura microscópica de la piel.* [online] Available at: <http://Estructura microscópica de la piel>.
15. Zduńska K, K., Kołodziejczak A, A. and Rotsztein H, H. (2018). *Is skin microneedling a good alternative method of various skin defects removal.* [online] PUBMED. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30246914>.
16. ALCALDE, M. and Del Pozo, A. (2007). *Nuevos activos anticelulíticos (III) Dihidromiricetina.* [online] ELSEVIER. Available at: <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-nuevos-activos-anticeluliticos-iii-dihidromiricetina-13114940>.
17. ALCALDE, M. and Del Pozo, A. (2008). *Nuevos activos anticelulíticos (V) Extractos de muira puama y catuaba.* [online] Available at: <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-nuevos-activos-anticeluliticos-v-extractos-13124847>.
18. ALCALDE, M. and Del Pozo, A. (2018). <http://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=13132032&r=4>. [online] Available at: <http://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=13132032&r=4>.
19. ALCALDE, M. and Del Pozo, A. (2008). *Nuevos activos anticelulíticos (IV) Iso-Slim Complex.* [online] Available at: <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-nuevos-activos-anticeluliticos-iv-iso-slim-13120079>.
20. VÁZQUEZ, M. (2011). *Celulitis.* [online] Available at: http://elfarmaceutico.es/index.php/preguntas-mas-frecuentes-en-el-mostrador/item/489-celulitis#.W_R_vad3FQI.