

Efecto despigmentante

del extracto de Pino Marino Francés (Pycnogenol®) en pacientes con hiperpigmentación facial

Effect of extract of depigmenting French Marine Pine (Pycnogenol®) in patients with facial hyperchromia

Judith Alvarez MD1 ;

Trabajo de grado: Fundación Centro de estudios de Medicina Estética (FUNCEME). Caracas, Venezuela

Recibido: 20/10/2013

Aceptado: 21/11/2013

Resumen

El melasma es definido como el aumento de la pigmentación de la piel, principalmente en las áreas de la cara expuestas al sol como las mejillas, frente y mentón.

Métodos: Se realizó un estudio prospectivo abierto no controlado para evaluar el efecto despigmentante del extracto de Pino Marino Francés (Pycnogenol®) en pacientes con melasma. Los pacientes recibieron extracto estandarizado de Pino Marino Francés (Pycnogenol®) 50 mg TID por 12 semanas. Fueron evaluados a las semanas 0, 4, 8 y 12. Los cambios fueron mediante, Índice MASI y medidas de calidad de vida mediante Sp-MELASQUOL.

Resultados: Ingresaron al estudio 50 pacientes. Edad media de $52,25 \pm 11,57$ años, 87,5% mujeres. El 77% se ubicaron en los tipos de Fitz Patrick III y IV. AL inicio, la escala MASI fue de $3,04 \pm 2,04$, a las 8 semanas de $2,41 \pm 2,09$; ($p < 0,01$) y a las 12 semanas ($2,09 \pm 1,58$; $p < 0,01$). La evaluación de MELASQUOL reveló una mejoría estadísticamente significativa en la calidad de vida al pasar de 19,5 al inicio a $10,33 \pm 0,65$ a las 8 semanas ($p = 0,02$). Se presentaron tres efectos adversos, sólo uno suspendió tratamiento.

Conclusiones: El extracto estandarizado del Pino Marino francés, Pycnogenol®, fue seguro y efectivo en el tratamiento del Melasma.

Palabras claves: Melasma, Extracto estandarizado de Pino Marino Francés, Pycnogenol.

Summary

Melasma is defined as the increase in skin pigmentation, particularly in the areas of the face exposed to sunlight such as the cheeks, forehead and chin.

Methods: We conducted an open study to assess the effect of lightening the French Marine Pine extract (Pycnogenol®) in patients with melasma. Patients received standardized extract of French Marine Pine (Pycnogenol®) 50 mg TID for 12 weeks. Patients were evaluated at weeks: 0, 4, 8 and 12. The changes were evaluated through, MASI index and measures of quality of life by Sp-MELASQUOL.

Results: 50 patients were admitted to the study. Age 52.25 ± 11.51 years, 87.5% were women. 77% were located in Patrick Fitz types III and IV. To start, MASI scale was 3.04 ± 2.04 , at 8 weeks of 2.41 ± 2.09 ($p = 0.00$) and 12 weeks (2.09 ± 1.58 , $p = 0.000$). MELASQUOL assessment revealed a statistically significant improvement in quality of life, going from 19.5 at baseline to 10.33 ± 0.65 at 8 week ($p = .02$). There were three adverse effects, only one discontinued treatment.

Conclusions: The standardized extract of French Marine Pine, Pycnogenol®, was safe and effective in the treatment of Melasma.

Keywords: Melasma, standardized extract French Marine Pine, Pycnogenol.

Introducción

El melasma es definido como el aumento de la pigmentación de la piel caracterizado por parches simétricos y confluentes, de color pardo grisáceo, principalmente en las áreas de la cara expuestas al sol como las mejillas, frente y mentón.¹ La palabra melasma proviene del griego melas, que significa oscuro.¹ Se trata de una enfermedad de la piel caracterizada por hipermelanosis o hiperpigmentación de forma adquirida y simétrica, manifestándose con lesiones primarias consistentes en máculas del espectro de color marrón¹.

En una revisión de The Cochrane Collaboration², se evidenció que el melasma estaba presente en el 4% al 10% de las nuevas consultas hospitalarias por dermatología.

El melasma ocurre con mayor frecuencia en las mujeres en edad fértil, en la mayoría de los casos parece estar relacionado con el embarazo, o con el uso de anticonceptivos orales³ y algunos otros fármacos como los antiepilépticos.³ La exposición al sol parece ser importante para el desarrollo del melasma.^{3,4}

Los estudios moleculares en la actualidad sobre melasma apuntan hacia la investigación de los mecanismos moleculares implicados en la pigmentación cutánea, entre los cuales se encuentran la expresión de integrinas por parte de los melanocitos,³ entre otras la α -6 integrinas.³ Este proceso, que es estimulado por la luz ultravioleta, permite expresar fenotípicamente el grado de pigmentación de cada individuo.

Otros estímulos dependientes de mecanismos moleculares que han sido estudiados son la expresión de E-cadherinas,³ y el aumento de la transferencia de melanomas a los queratinocitos gracias al incremento intracitoplásmico de prostaglandinas E2, D2 y 2 α ,³ que actúan como moléculas de reconocimiento en las dendritas de los melanocitos.

Estos mecanismos son determinantes para establecer la cantidad final de melanina que se transfiere a lo largo de la vida, aumentando su intensidad en caso de exposición a la luz solar.¹ Este último fenómeno es fundamental en el estímulo inicial para la fabricación de dendritas por parte del melanocito, y la expresión de moléculas similares a la miosina, MIOV5, Rab25 y melanofilina, que permiten la contracción y extensión de los melanosomas hacia los queratinocitos,³ lo cual también se ha visto implicado como mecanismo fisiopatológico en el melasma. Según otras investigaciones, la pigmentación cutánea tiene otras influencias relacionadas con estímulos endocrinos,³ principalmente dados por la hormona estimulante de los melanocitos α (MSH- α), y su precursora la melanocortina-1 (MCR-1). En las mujeres, es dependiente de la concentración de estrógenos,³ porque al parecer hay un estímulo directo de receptores intracitoplásmicos para estas hormonas femeninas que aumentan la vía enzimática de la tirosinasa,⁵ la cual es la principal vía fisiológica y patológica para la producción de melanina. Otros

reportes también han hablado de la influencia de moléculas como eicosanoides, vitamina D, Vitamina C, el sistema melatonina/serotonina, que por diferentes vías enzimáticas, se ha podido demostrar la activación o inactivación del proceso melanogénico.^{5,6,7,8}

Puede ser importante diferenciar las diferentes categorías de melasma porque se ha indicado que el melasma de tipo dérmico puede responder menos al tratamiento convencional.¹ Esta diferenciación puede hacerse en la práctica clínica mediante una lámpara de Wood.² En los pacientes con piel clara (ej. tipos de piel de Fitzpatrick I a IV), el melasma epidérmico se hace más pronunciado. El color oscuro debido al pigmento en la capa epidérmica más externa de la piel se acentúa, mientras que en el melasma dérmico el color de los pigmentos dérmicos más profundos se reduce durante el examen con la lámpara de Wood.²

Puede presentarse como veteado parejo en la cara, lo que provoca desfiguración cosmética importante. El melasma relacionado con el embarazo puede persistir durante varios meses después del parto y el melasma relacionado con las terapias hormonales puede persistir mucho tiempo después de haber interrumpido los anticonceptivos hormonales orales.⁴

Los tratamientos disponibles se enumeran a continuación⁹: filtros solares que bloquean la luz ultravioleta, esteroides tópicos, retinoides tópicos, ácido azelaico y ácido kójico, agentes blanqueadores como la hidroquinona, agentes exfoliantes como el ácido glicólico, terapia con láser y terapias combinadas.

El melasma como entidad clínica, tiene influencia en varios aspectos de la vida psicosocial de los individuos que la padecen.¹⁹ Especialmente en tres aspectos fundamentales:¹⁹ las relaciones interpersonales (con su pareja, familiares y amigos); incluyendo su vida sexual (apetito y placer sexual) y actividades de la vida diaria, las relaciones en su trabajo (no hay acceso a ciertas ocupaciones por su apariencia, conflictos de competencia y adaptación al medio) y finalmente las relaciones consigo mismo (baja autoestima, sensación de estar mal presentada(o) en su apariencia física y conflicto con su autoimagen).

Igualmente se ha podido asociar el aclaramiento de las manchas con la mejoría en su autoimagen y en su actitud frente al trabajo y relaciones sexuales.¹⁹ Todos estos aspectos redundan en la mejoría integral de su calidad de vida.

En el año 2003 el Dr. Balkrishnan y cols,²⁰ publicaron en inglés una escala validada para población caucásica, que mide la severidad de la influencia del melasma sobre la calidad de vida de las mujeres que padecen esta enfermedad. La llamaron MELASQOL, mediante este estudio hallaron una consistencia interna de 0.95 y un poder discriminatorio tan alto como la SKINDEX-16 (escala punto de referencia en dermatología).

El índice de Melasma Área y Severidad (MASI), es medida desarrollada para proporcionar una cuantificación más precisa.^{11,12}

La puntuación MASI se calcula evaluando los 3 factores: área (A) de la participación, la oscuridad (D), y la homogeneidad (H), con la frente (f), región malar derecha (MD), región malar izquierda (MI) y el mentón (M), correspondiente al 30%, 30%, 30%, y 10% de la cara total, respectivamente. El área de participación en cada una de estas 4 áreas se le da un valor numérico de 0 a 6 (0 = no participación; 1 = <10%, 2 = 10% -29%, 3 = 30% -49%; 4 = 50 % -69% y 5 = 70% -89%, y 6 = 90% -100%). La oscuridad y la homogeneidad se clasifican en una escala de 0 a 4 (0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderada, 3 = marcada, y 4 = máximo). La puntuación MASI se calcula haciendo la suma de las clasificaciones de gravedad para la oscuridad y la homogeneidad, multiplicado por el valor de la zona de la participación, para cada una de las 4 zonas de la cara:

El rango de la puntuación total es de 0 a 48. El MASI es la medida de resultado más comúnmente utilizado para evaluar el melasma.^{11,12}

Pycnogenol® es un extracto de la corteza de Pino Marino Francés (*Pinus pinaster*) y se produce mediante un proceso de extracción estandarizado y validado. Contiene compuestos fenólicos monoméricos (catechin, epicatechin y taxifolin) y flavonoides condensados (procianidinas). Además, contiene ácido fenólico: p-hidroxy benzoico, protocatechuic, ácidos gálico, vanílico, p-coumárico, caféico y ferúlico.¹³

Pycnogenol®, extracto estandarizado de la corteza del Pino Marino Francés (*Pinus pinaster*) es un potente antioxidante bien conocido. Estudios in vitro aseveran que Pycnogenol® es más potente como antioxidante que las vitaminas E y C. Además, regenera la vitamina E y recicla la vitamina C, e incrementa el sistema antioxidante enzimático endógeno. Pycnogenol® protege de la radiación ultravioleta (UV).¹³

Existe una amplia evidencia experimental que apoyan las actividades antioxidantes¹⁴ y antiinflamatorias¹⁵⁻¹⁶ de Pycnogenol®.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio abierto, prospectivo, se incluyeron en el mismo a todos aquellos pacientes que acudieron a la consulta privada en la Clínica La Arboleda en Caracas Venezuela, durante un período de 6 meses con diagnóstico de Melasma, mayores de 18 años, de ambos sexos, de cualquier raza, tipo de piel (Clasificación de Fitzpatrick) y nivel de instrucción., los cuales fueron suficientemente informados sobre el estudio y aceptaron formar parte de el con la firma del consentimiento informado. El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de FUNDEME, Fundación Centro de Estudios de Medicina Estética.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se tomó como referencia el Z NI de año 2002 (17) refieren un 80% de mejoría,

se utilizó como comparador asumiendo el concepto de no ser inferiores en más del 20% utilizando la fórmula de Fleis para cálculo de tamaño de muestra en proporciones¹⁸.

No se incluyeron pacientes embarazadas ni en periodo de lactancia; pacientes con diabetes descompensada (glicemia en ayunas ≥ 140 mg/dL), pacientes anticoagulados, así como tampoco aquellos que no se hubiesen realizado los exámenes de laboratorio previos.

A todos los casos se registraron: la edad, el peso, la talla, IMC, y la presión arterial sistémica. Luego les fue indicado tratamiento médico general, a base de extracto estandarizado de Pino Marino Francés (Pycnogenol®) a una dosis de 50 mg TID (1 tableta 3 veces al día) por un lapso de 12 semanas. Los pacientes fueron evaluados cada 4 semanas (al inicio y a las 4, 8 y 12 semanas), realizando limpieza facial manual y observación de los cambios, si los hay, de la hiperchromía en base a modificación del tamaño, coloración de la lesión y aspecto general de la piel.

Los cambios evaluados por el médico en cuanto a la severidad del melasma incluyeron, Índice MASI y medidas de calidad de vida mediante Sp-MELASQUOL (encuesta Melasquol).

Se realizó interrogatorio dirigido de efectos adversos y Hematología completa, química sanguínea, transaminasas glutámico oxaloacética y pirúvica, examen de orina, al principio, antes de comenzar el tratamiento oral. Todos los exámenes fueron realizados en el mismo laboratorio.

Los datos: edad, peso, IMC y presión arterial fueron comparados el inicio y al final mediante T de Student apareada, las escalas se analizaron mediante test no paramétrico de prueba de rangos de Wilcoxon (variable no normalizadas) para un análisis antes y después en los scores de PASI y MelasQol Mediante SPSS 10.0,

Resultados

Ingresaron al estudio 50 pacientes de estos solo hubo 6 del sexo masculino, de los cuales fueron analizados por ITT(Intention to treat) 48 pacientes, es decir se analizaron todos los pacientes que tenían una evaluación después de tratamiento. El promedio de edad fue de $52,25 \pm 11.57$ años, 87,5% fueron mujeres. El promedio de estatura fue de $1,6 \pm 0.1$ m con un IMC de $26,27 \pm 0.1$ kg/m². La presión arterial se mantuvo dentro de los límites normales (Tabla 1).

Un paciente se retiró después de ingresar al estudio porque decidió tomar anticonceptivos orales y otro no regresó a la segunda evaluación.

La distribución de los casos de melasma relacionados con el tipo de piel reveló una afectación de 77% en los tipos de Fitz Patrick III y IV. El tipo IV (aproximadamente el 42%) y el tipo III (35%), siendo los tipos menos frecuentes los II (14,58%) y I (2%) (Tabla N° 2).

Tabla N° 1. Efecto despigmentante del extracto de Pino Marino Francés (Pycnogenol®) en pacientes con hiperchromía facial. Descripción de la población.

Edad	Sexo	Peso	Talla	IMC	PAS	PAD
52,25 ± 11,57 años	F= 82 (87,5%) M= 6 (12 %)	67,69 ± 14,84 Kg	1,6 ± 0,08 m	26,27 ± 4,74	120,29 ± 17,16 mmHg	76,85 ± 10,43 mmHg

Tabla N° 2. Efecto despigmentante del extracto de Pino Marino Francés (Pycnogenol®) en pacientes con hiperchromía facial” Distribución de los tipos de piel

I	II	III	IV	NR(No responden)
(1)2 %	7(14,58%)	17(35,42%)	20(41,67%)	3(6,25%)

AL inicio, se observó un promedio MASI (Melasma Area and Severity Index) de 3,04 ± 2,04 sin mayor modificación a las 4 semanas de tratamiento, pero con notable mejoría a las 8 semanas (2,41 ± 2,09; p=0.00) y a las 12 semanas (2,09 ± 1,58; p=0.000). La evaluación de MELASQOL reveló una mejoría estadísticamente significativa en la calidad de vida al pasar de 19,5 al inicio a 10,33 ± 0,65, con p de 0.02. (Tabla N° 3).

Tabla N° 3. Efecto despigmentante del extracto de Pino Marino Francés (Pycnogenol®) Escalas de evaluación de efectividad

	Inicio	Semana 4	P	Semana 8	P	Semana 12	P*
MASI	3,04±2,04	3,01±2,09	0,02	2,41±1,7	0,00	2,09±1,58	0,000
MELASQOL	19,50	----		----		10,33±0,65	0,02

*test de rangos de Wilcoxon

Las tipo de piel que presento mejoría significativa con el tratamiento fue el de Tipo I. (Tabla N° 4)

Tabla N° 4. Efecto despigmentante del extracto de Pino Marino Francés (Pycnogenol®) Relación entre el tipo de piel y el % de mejoría Cambios en la escala de MASI

% mejoría	I	II	III	IV
>50	2	2	4	6
50-20	0	5	7	8
<20	0	1	5	5
P*	0.02	0.56	0.78	0.97

*Chi Cuadrado

El grupo etario con mayor respuesta está ubicado en el que corresponde a 40-60 años. (TablaN°5)

Tabla N° 5. Efecto despigmentante del extracto de Pino Marino Francés (Pycnogenol®) Relación entre la edad y la mejoría

% mejoría	<40 años	40-60 años	>60 años
>50	2	10	1
49-21	1	14	5
<20	1	9	4
	4	33	10
Chi²	0.6	0.93	0.45

Se presentaron tres efectos adversos representados por dos casos de epigastralgia y epigastralgia con diarrea y prurito en miembros superiores, solo un paciente suspendió el tratamiento por efectos adversos.

Entre los efectos adicionales que reportaron los pacientes encontramos que cuatro pacientes reportaron mejoría en la textura de la piel y tres pacientes mejoría del síndrome de **piernas cansadas**.

El tratamiento del melasma siempre ha sido complicado, generalmente desalentador y problemático, el uso de protector solar de amplio espectro es obligatorio y como tratamiento específico son numerosos los agentes aclarantes o despigmentantes utilizados a través del tiempo con variables resultados. Actualmente no son muchos los nuevos agentes despigmentantes encontrados, pero sí las opciones de combinación entre ellos, que es lo que está dando mejores resultados, y si lo asociamos a diferentes procedimientos como peeling, dermabrasión, microdermabrasión, láser, los resultados pueden ser bien satisfactorios.

Agentes utilizados en el tratamiento del melasma:

Inhibidores de Tirosinasa: Hidroquinona, Vitamina E., Arbutina., Flavonoides., Acido Kójico, Panteina-N-sulfonato, Dipalmitato Kójico, Extracto de scutellaria, Acido Fítico. Extracto de jugo de uva, Uva Ursi (melfade), Melawhite, Extracto de Paper Mulberry, Mequinol, Extracto de morera, Aloensin, Extracto de saxifragio, Albatin, Extracto de Licorice, Zyaligh, Vitamina C y derivados.

Agentes Citotóxicos del Melanocito: Acido Azeláico, Mercaptoaminas.

Por Inhibición de Endotelinas: Camomila, Extracto de té verde.

Otros: Treintona, Extracto de soya, Acido Gliciretínico (liquiritín), N-acetil-4s-Cisteaminofenol al 4%, Beta carotenos en nanotalasferas, Antipollon HT, Hidroxiácidos, Isopropilcatecol, Alfa: glicólico, láctico, mandélico, Glutation, Beta: salicílico, Indometacina, Resorcinol, Mesilato de deferoxamina, Ascorbato de fitohidroquino, na, Peróxido de Benzoilo.¹⁷

El primer estudio realizado en Melasma con el extracto estandarizado de pino silvestre Pignogenol® fue realizado por Ni en el 2012¹⁸. Se trataron 30 pacientes de sexo femenino las cuales recibieron 75 mg diarios de Pynogenol®, como resultado se obtuvo una disminución significativa en la intensidad de la pigmentación utilizando una carta de colores y midiendo el área.

En los resultados de este estudio podemos observar que solo 4 pacientes no mejoraron con el tratamiento y ninguno empeoró. Sin embargo nuestros resultados no fueron tan rápidos como los reportados como los obtenidos por Ni en año 2002¹⁸.

En ese estudio los pacientes tuvieron además sensación de mejoría de los síntomas de fatiga, constipación e impaciencia.

En ese mismo sentido nuestros pacientes tuvieron una mejoría significativa en la escala MELASQOL la cual mide la calidad de vida en pacientes con esta patología. Esta escala mide como afecta a la enfermedad en las áreas afectivas²⁰, en este estudio la escala MELASCOL paso de 19,5 al inicio a 10.33 al final del estudio (p .02).

Aunque no se encontraban entre las variables a evaluar en este ensayo, pudimos observar que los pacientes trastornos circulatorios reportaron mejoría, y en el 8% de los pacientes se reportó mejoría en la calidad de la piel.

Marini en el año 2012 encontró, evidencia molecular de los beneficios de la suplementación con Pycnogenol en la piel humana, mediante el aumento de hidratación y la elasticidad. Estos efectos se deben posiblemente, a un aumento de la síntesis de moléculas de la matriz extracelular tales como ácido hialurónico y colágeno²¹ Y concluye que los suplementos de Pycnogenol pueden ser útiles para contrarrestar los signos clínicos del envejecimiento de la piel.

En relación a la mejoría de los trastornos circulatorios, como la insuficiencia venosa crónica (CVI) la cual causa una microangiopatía bien definida, que se describe como El Pycnogenol® oral es eficaz en la enfermedad venosa y especialmente en el control de edema²².

Conclusiones

El uso de 150 mg diarios del extracto estandarizado de Pino Marino Francés, Pycnogenol®, fue efectivo en el tratamiento del melasma medido por la escala MASI y contribuyó a mejorar la calidad de vida de los pacientes que lo recibieron, medida por la escala MELASGOL. Con muy buena tolerabilidad.

Este estudio tiene las limitaciones de no tener un grupo control, de las características propias de la patología estudiada, sin embargo los resultados que corroboran los obtenidos en estudios similares anteriores resultan muy alentadores para el uso del extracto estandarizado del pino francés en el tratamiento del melasma.

Observándose propiedades pleiotrópicas. A nivel de la calidad de la piel y del sistema circulatoria.

Agradecimientos. Se agradece a Laboratorios LETI S.A.V por el suministro del medicamento utilizado en el estudio así como las labores de monitoreo del mismo.

Conflicto de interés: La Autora declara que no pertenece a Laboratorios LETI, ni ha recibido ninguna contraprestación por la realización del presente estudio.

Referencias

1. Dereure, O. Drug-Induced Skin Pigmentation: Epidemiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2001; 2(4): 253-262.
2. Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C. Intervenciones para el melasma. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 7.* Art. No.: CD003583. DOI: 10.1002/14651858.CD003583.
3. Zuluaga Á; Fernández S; López Ma.P; Builes ÁMa.; Manrique RD; Jiménez SB. [Melasma risk factors: Medellín 2005]. *Med. Cutan Iber Lat Am.* 2007; 35(4):178-184.
4. Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: The effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53(4):555-68.
5. Im S, Kim J, On WY, Kang WH. Increased expression of alpha-melanocyte-stimulating hormone in the lesional skin of melasma. *Br J Dermatol.* 2002; 146(1):165-167.
6. Sarangarajan R. and Shireesh P SP Apte. The polymerization of melanin: a poorly understood phenomenon with egregious biological implications. *Melanoma Res.* 2006; 16(1):3-10.
7. Grimes P, Yamada N., Bhawan J. Light Microscopic, Immunohistochemical, and Ultrastructural Alterations in Patients with Melasma. *American Journal of Dermatopathology.* 2005; 27:96-101.
8. Slominski A. Neuroendocrine System of the Skin. *Dermatology.* 2005; 211:199-208.
9. Salem A, Gamil H, Ramadan A, Harras M., Amer A. Melasma: Treatment evaluation. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy.* 2009; 11(3): 145-50.
10. Balkrishnan R. Development and validation of a Health-Related quality of life Instrument for women with melasma. *British Journal of Dermatology.* 2003; 149:572-577.
11. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, Nordlund JJ, Rendon M, Taylor S, Gottschalk RW, Agim NG, Ortonne JP. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jan; 64(1):78-83. M
12. Marta Rendon, MD. Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2011; 64(1s):78-83
13. Rohdewald P. A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol®) ahermal medication with a diverse clinical pharmacology. *Inter J. of Clin Pharm therp.* 2002; 4(4):158-168.
14. Noda Y, Anzai K, Mori A, Kohno M, Shinmei M, Packer L. Hydroxyl and superoxide anion radical scavenging activities of natural source antioxidants using the computerized JES-FR30 ESR spectrometer system. *Biochem Mol Biol Int.* 1997; 42(1):35-44.
15. Blazso G, Gabor M, Rohdewald P. Anti-inflammatory activities of pro-cyanidin-containing extracts from *Pinus pinaster* Ait. after oral and cutaneous application. *Pharmazie.* 1997;52(5):380-382.

16. Blazso G, Gabor M, Schonlau F, Rohdewald P. Pycnogenol accelerates wound healing and reduces scar formation. *Phytother Res.* 2004; 18(7):579-581.
17. Julia Rothe de Arocha Nuevas opciones en el tratamiento del melasma *Demermatología Venezolana* 2003,41(3):11-14.
18. Ni Z, Mu Y. and Gulati O. Treatment of Melasma with Pycnogenol, *Phytother. Res.* 2002:16, 567–571.
19. Fleiss, J. L. (1971) "Measuring nominal scale agreement among many raters." *Psychological Bulletin*, 76, (5) : 378–382.
20. Dominguez AR¹, Balkrishnan R, Ellzey AR, Pandya AG Melasma in Latina patients: cross-cultural adaptation and validation of a quality-of-life questionnaire in Spanish language. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Jul;55(1):59-66.
21. women Marini A, Grether-Beck S, Jaenicke T, Weber M, Burki C, Formann P, Brenden H, Schönlau F, Krutmann J. Pycnogenol® effects on skin elasticity and hydration coincide with increased gene expressions of collagen type I and hyaluronic acid synthase in Skin. *Pharmacol Physiol.* 2012; 25(2):86-92.
22. G. Belcaro, M. R. Cesarone, B. M. Errichi, A. Ledda, A. Di Renzo, S. Stuard, M. Dugall, L. Pellegrini, P. Rohdewald, E. Ippolito, A. Ricci, M. Cacchio, I. Ruffini, F. Fano, M. Hosoi, Venous Ulcers: Microcirculatory Improvement and Faster Healing with Local Use of Pycnogenol® *ANGIOLOGY* 2005 vol. 56 no. 6 699-705

Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico,
UCV

Aumenta la visibilidad de tus investigaciones
Ingresa a saber.ucv.ve

