

Efectividad de *Aloe vera* como agente despigmentante: propuesta técnico-científica para su validación en Colombia

Wendy Estefanía Moya Bastos

w.moya@javeriana.edu.co

Departamento de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, Cra. 7 #No. 40 - 62, Bogotá

Resumen

El *Aloe vera* (L.) Burm. f., familia Asphodelaceae, es un potencial agente despigmentante ya que es un inhibidor de la síntesis de la enzima tirosinasa, molécula que es fundamental en el proceso de melanogénesis en humanos. A pesar de que la hiperpigmentación es una de las afecciones dermatológicas más frecuentes y severas, por su relación con el cáncer de piel, los agentes despigmentantes comúnmente usados para tratar este padecimiento son sintéticos y suelen tener efectos secundarios negativos, por lo cual se incrementó la demanda de tratamientos con compuestos naturales que ayuden a reducir el pigmento de la piel. En Colombia, el listado de plantas medicinales aceptadas con fines terapéuticos del INVIMA dicta los usos permitidos para las plantas que se encuentran en el país, pero la acción despigmentante del *Aloe vera* no se encuentra registrada. Este artículo presenta información sobre el aloe, su efecto despigmentante y las pruebas farmacológicas de toxicidad, efectividad y demás requisitos exigidos por la normativa colombiana, necesarios para la aprobación del uso terapéutico despigmentante de esta planta en el país.

Palabras clave: Hiperpigmentación, fitoterapéutico, inhibición de tirosinasa, extracto natural, melanogénesis, acción terapéutica.

Introducción

El *Aloe vera* (L.) Burm. f. (sin. *Aloe barbadensis* Mill.) es una planta que pertenece a la familia Asphodelaceae, clase monocotiledóneas; es originaria de África nororiental y se caracteriza por tener hojas suculentas, elongadas y espinosas en el margen (Díaz & Ávila, 2002; Jiménez & Malagón, 2016). Las plantas de aloe son conocidas por sus aptitudes antiinflamatorias, cicatrizantes, antimicrobianas, antineoplásicas, hipoglicemiantes, hepatoprotectoras, entre otras; debido a que en sus hojas contienen compuestos como vitaminas, minerales, sacáridos, aminoácidos, antraquinonas, enzimas, ligninas, saponinas y ácidos salicílicos (Vogler & Ernst, 1999; Bonilla & Jiménez, 2016), y por esta razón, han sido utilizadas en la medicina tradicional durante más de 2000 años (Surjushe, Vasani & Saple, 2008; Rahmani, Aldebasi, Srikar, Khan & Aly, 2015). Existe evidencia del aumento constante del uso de productos naturales, especialmente los que están compuestos de *Aloe vera*, por

su accesibilidad y pocos efectos secundarios (Boudreau & Beland, 2006); y tienen gran demanda a nivel mundial particularmente en países europeos, Canadá y Japón (Díaz & Ávila, 2002; Pedroza & Gómez, 2006). Lo anterior derivó en un aumento del cultivo del *Aloe vera*, para el cual Colombia posee un alto potencial por su clima y posición geográfica (Jiménez & Malagón, 2016). Además, el aloe es una planta perenne que resiste variaciones en los nutrientes del suelo, en el ambiente y en las precipitaciones, por lo que no requiere de muchos cuidados y genera ganancias significativas (Patiño, 2016). El *Aloe vera* está presente en productos de la industria alimenticia, farmacéutica y cosmética, aunque son estas dos últimas industrias las que representan mayor comercialización a mediano y largo plazo por empresas nacionales o extranjeras como Unilever, Johnson & Johnson, Sedal, Savital, Greti, laboratorios Prana, Palmolive, Papeles de Colombia, Labfarve, Naturcol, entre otras (Colombialoe, 2007; 2010). Hoy en día, Colombia ha generado nuevos niveles y tipos de industrialización que permiten acceder a nuevos mercados y crean buenas oportunidades de crecimiento agrícola en las regiones productoras. Sin embargo, este incremento del cultivo no implica que haya beneficio en el campo industrial, debido a que este no ha tenido un desarrollo relevante; lo cual demuestra la importancia en aumentar la industrialización del aloe para vender su extracto, gel o materia procesada a multinacionales importadoras, farmacéuticas y cosméticas nacionales e internacionales (Colombialoe, 2010; Patiño, 2016). En Colombia, para el año 2018 el total de ventas y compras realizadas tanto en el país como en el exterior, según la encuesta manufacturera anual, fue de USD\$74.721.269 y en la categoría de Fabricación de productos farmacéuticos, sustancias químicas medicinales y productos botánicos de uso farmacéutico hubo USD\$2.872.928 de ese total, lo cual indica que el sector farmacéutico y de productos botánicos (fitoterapéuticos) contribuyó con el 3.84% del total anual del país (DANE, 2018).

En los productos fitoterapéuticos y cosméticos con ingredientes naturales se ha incrementado la búsqueda, por parte de los consumidores, de aquellos que sirvan como tratamiento de los trastornos de la pigmentación de la piel, como la hiperpigmentación y el melasma (Parvez, Kang, Chung & Bae, 2007; Hollinger, Angra & Halder, 2018); o solo por el deseo de aclarar el tono de la piel reduciendo los tonos o manchas amarillas (eumelanina) y manchas café oscuras o negras (feomelanina), las cuales pueden aparecer por factores genéticos, alteraciones hormonales y exceso de exposición solar (Wenyuan & Jie, 2008; Maranduca et al, 2019). Esta alta demanda ha generado que durante las últimas décadas se hayan examinado miles de extractos de plantas y se identificaran diversos compuestos con principios activos capaces de aclarar la piel, dejando en claro que los extractos naturales poseen una gran variedad de ingredientes que son efectivos en tratamientos tópicos para disminuir la hiperpigmentación (Parvez, Kang, Chung & Bae, 2007; Wenyuan & Jie, 2008). El *Aloe vera* hace parte de estos extractos naturales con facultades aclarantes de la piel, siendo la aloesina, un

derivado de cromona aislado de la planta, el compuesto más estudiado por sus efectos biológicos, principalmente el despigmentante, y también por su efectividad en la curación de heridas, quemaduras y su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador (Choi, Park, Lee, Kim & Chung, 2002). Los productos despigmentantes, según su uso clínico-terapéutico o cosmético, se consideran fitoterapéuticos, medicamentos o cosméticos; teniendo en cuenta que medicamento se define como “artículo previsto para su uso en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades “y” artículos (distintos a alimentos) previstos para afectar la estructura o cualquier función del organismo de un ser humano u otros animales (Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, Sección 201[g][1]) y que cosmético se define como “artículo previsto para frotarse, verterse, rociarse o atomizarse, introducirse o de otra forma aplicarse en el cuerpo humano para limpiar, embellecer, aumentar el atractivo o modificar la apariencia” (Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, Sección 201[i]); se puede considerar a un producto con efecto despigmentante como un intermedio entre medicamento y cosmético, es decir, un cosmecéutico. No obstante, en las normas colombianas no existe una definición para este tipo de productos, por lo cual para la elaboración de un producto fitoterapéutico y cosmético en Colombia se tendría que cumplir, de manera individual, con las regulaciones exigidas para cada uno de este tipo de productos. Sin embargo, en el Vademécum Colombiano de Plantas Medicinales aparece el efecto despigmentante para la planta *Lilium candidum* L. o azucena; por lo tanto, el efecto despigmentante de un extracto botánico en Colombia puede ser considerado como terapéutico, lo que permite plantear que el protocolo de pruebas clínicas a realizar, con el objetivo de obtener la aprobación para la acción despigmentante de una planta, compete a la categoría de fitomedicamentos del INVIMA y no al campo cosmético.

En Colombia el INVIMA es la Agencia Regulatoria Nacional y la entidad encargada de la vigilancia y control de carácter técnico científico para la protección de la salud de los colombianos, mediante la aplicación de las normas sanitarias asociadas al consumo y uso de alimentos, medicamentos, dispositivos médicos y otros productos, que son objeto de vigilancia sanitaria (INVIMA). El INVIMA dispone de salas especializadas, las cuales están integradas por grupos de profesionales y son las encargadas de realizar las evaluaciones farmacológicas, que consisten en realizar el procedimiento mediante el cual la autoridad sanitaria evalúa la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento o de un producto natural (INVIMA). La sala especializada de productos fitoterapéuticos y suplementos dietarios de la comisión revisora publicó en el 2018 el listado de plantas medicinales aceptadas con fines terapéuticos, donde se encuentra el *Aloe vera*; sin embargo, solo tiene uso aprobado como laxante, expectorante y cicatrizante de uso externo y no está aprobado su uso como despigmentante. Esto demuestra la importancia de revisar el estado del conocimiento sobre la efectividad y seguridad

del *Aloe vera* como agente despigmentante y como segunda medida, la necesidad de revisar el contexto normativo colombiano sobre productos naturales, con el fin de elaborar una propuesta técnico-científica de aprobación del uso terapéutico despigmentante del aloe, en la cual se agrupen las pruebas farmacológicas de toxicidad, efectividad y demás requisitos de la normativa, para que la planta pueda ser empleada en la elaboración de productos despigmentantes fitoterapéuticos por empresas colombianas.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica implementando el método Prisma, planteado por Urrutia & Bonfill (2010); sin límite de año en las bases de datos: ResearchGate, Scopus, PubMed, ScienceDirect, Scielo, Google scholar y NCBI, utilizando las palabras clave: *Aloe vera*, *Aloe barbadensis*, hyperpigmentation, skin, aloesin, cosmeceuticals, cosmetic, tyrosinase, tyrosinase inhibition, natural ingredients, depigmentation, melanin, melanogenesis, melanocyte, clinical trial phase y toxic effects. Se tuvieron en cuenta revisiones, investigaciones originales e informes corporativos para complementar la revisión y se realizó una búsqueda en las referencias de las investigaciones para obtener más artículos relevantes. Posteriormente, se llevó a cabo una revisión sistemática de los abstracts de los artículos y se ingresaron a una base de datos en Excel para hacer su clasificación por tema general (producción, cultivo e industria, normativa, revisiones y generalidades, pruebas clínicas y requerimientos, investigación en biocompuestos, toxicidad, despigmentación y melanogénesis), año, tipo de artículo (revisión, investigación original, informe), base de datos, journal, palabras clave y uso en el artículo (introducción, resultados, discusión). En total se descargaron 86 artículos científicos, se realizó una revisión de los resultados, metodologías y conclusiones y se descartaron 16 artículos, por lo cual se referenciaron 70 y adicionalmente 16 páginas web. Con base en la revisión, se elaboró un documento que sintetizó el conocimiento acerca de la acción despigmentante del *Aloe vera* y, por otro lado, se revisó la normativa colombiana que emplea el INVIMA para regular los productos fitoterapéuticos y se extrajeron los requerimientos básicos que se necesitan para indexar una especie o su uso específico en el listado de plantas medicinales aprobadas en Colombia. Además, se realizó una descripción detallada de cómo cumplir con los requerimientos que exige la normativa colombiana a través de las disposiciones del decreto 1156 de 2018 y del INVIMA.

Resultados

Botánica del Aloe vera

El *Aloe vera* (L.) Burm. f. (sin. *Aloe barbadensis* Mill.) es una planta monocotiledónea de la familia Asphodelaceae, originaria de África nororiental; se caracteriza por su crecimiento herbáceo arrosetado, alcanzando una altura de hasta un metro en condiciones ideales, y por tener hojas suculentas, elongadas, espinosas en el margen y lanceoladas (Díaz & Ávila, 2002). Sus flores están dispuestas en racimos rectos o un poco curvos, son actinomorfas hermafroditas, tienen forma tubular y suelen ser rojas, anaranjadas o amarillas (Colombialoe, 2010). El fruto es tipo cápsula y las semillas tienen alas membranosas estrechas; su reproducción se da por el desarrollo de yemas en zonas cercanas al tallo y su metabolismo es del tipo Ácido de las Crasuláceas (CAM), lo cual hace que el aloe tenga una eficiencia del uso de agua cinco a diez veces mayor que las plantas C4, lo que permite clasificar a todas las especies del género aloe como plantas xerofíticas, ya que pueden crecer en hábitats con poca disponibilidad de agua (Jiménez & Malagón, 2016). Las hojas de aloe están compuestas por tres capas: la primera es el parénquima y está compuesta por el mucílago o gel que consiste en un 99.5% de agua, donde el otro 0.5% consta de una gama de compuestos como vitaminas, minerales, entre otros (Figueredo & Morales, 2010). En la segunda capa o capa media se encuentran los conductos del xilema y floema, los cuales varían dependiendo del tamaño y la edad de la planta, y a través del floema circula el látex, que es la savia amarga amarilla o acíbar y tiene uso farmacéutico como laxante, ya que tiene un alto contenido de aloína, antraquinonas y glucósidos (Boudreau & Beland, 2006; Surjushe, Vasani & Sable, 2008; Domínguez et al., 2012); y por último la capa externa o córtex, donde se sintetizan los carbohidratos y proteínas, y en la cual se pueden presentar ramilletes vasculares que transportan diferentes sustancias (Boudreau & Beland, 2006; Surjushe, Vasani & Sable, 2008; Domínguez et al., 2012).

Composición química

El *Aloe vera* contiene varios componentes biológicamente activos que incluyen vitaminas, enzimas no esenciales, minerales, carbohidratos como los acilados con ácido málico: los veracilglucanos A, B y C, los cuales tienen efectos antiinflamatorios, donde A y B son antiproliferativos y el C mejora la proliferación celular (Steenkamp & Stewart, 2007); sacáridos, 20 de los 22 aminoácidos necesarios para el ser humano y de los cuales siete son esenciales (Leucina, valina, isoleucina, metionina, fenilalanina, teonina y lisina); antraquinonas, enzimas, ligninas, saponinas, hormonas como las auxinas y giberelinas, que ayudan en la cicatrización de heridas y tienen acción antiinflamatoria; el ácido salicílico, el cual posee propiedades antiinflamatorias y antibacterianas; y productos de la vía isoprenoide como los carotenoides, esteroides, terpenos y fitoesteroles (Surjushe, Vasani & Sable,

2008; Gupta & Malhotra, 2012; Rahmani, Aldebasi, Srikar, Khan & Aly, 2015). Entre las vitaminas que posee se encuentran la B1, B2, B3 o niacinamida, B6, B9, B12, colina, la A que promueve las expresiones genéticas de factor de crecimiento epidérmico, producción de colágeno y de ácido hialurónico; C y E; enzimas que ayudan en la descomposición de azúcares y grasas como la alfa amilasa, fosfatasa alcalina, amilasa, carboxipeptidasa, catalasa, celulasa, lipasa, peroxidasa y la bradiquinasa que ayuda a reducir la inflamación tópica excesiva; y minerales esenciales para el funcionamiento de sistemas enzimáticos y del metabolismo como el calcio, magnesio, potasio, zinc, sodio, cobre, hierro, manganeso, fósforo y cromo (Colombialoe, 2007; Surjushe, Vasani & Saple, 2008; Domínguez et al. 2012; Añibarro, 2019). Posee carbohidratos donde destacan la fructosa, el aloérido, el acemanano, el cual es conocido por acelerar el proceso de proliferación celular en la regeneración de la piel; la celulosa, los glucomanos neutros, los cuales tienen gran capacidad gelificante y biodegradabilidad; los galactogalacturonanos, la arabinosa y las antraquinonas, las cuales son compuestos fenólicos como la aloína y aloe emodina y funcionan como analgésicos, antibacterianos y antivirales; la 4-hidroxi aloína, la 5-hidroxi aloína, los alanósidos A y B, las aloesinas A y B, las aloeresinas A y B y el 8-C-glucosil-7-O-metil-(s)aloesil (Rivero R. et al., 2002; Surjushe, Vasani & Saple, 2008; Bonilla & Jiménez, 2016). Adicionalmente, el *Aloe vera* tiene contenidos más altos y compuestos fenólicos más complejos en comparación con otras especies del género *Aloe* como *A. ferox*, *A. chinensis* y *A. arborescens* (Añibarro et al., 2019).

Melanogénesis

La melanogénesis es un proceso llevado a cabo por diversos organismos de los dominios arquea, bacteria y eucaria; involucrado en procesos fisiológicos de protección, reproducción, excreción, comunicación, regulación de temperatura y en procesos fisiopatológicos y patogénicos (Urán & Cano, 2008; Rodríguez, Brizuela, Muñoz, Lara & Sáenz, 2011). En hongos, la melanina protege al organismo de diversas agresiones ambientales y es un producto metabólico con alto valor biotecnológico, producida en gran cantidad por hongos melánicos como *Agaricus bisporus*, donde el contenido de melanina representa el 30% del peso seco de sus esporas (Urán & Cano, 2008). Los melanocitos, presentes en mamíferos y aves, y los melanóforos presentes en reptiles y anfibios permiten cambios en la pigmentación al dar respuesta a diversos estímulos externos, mediados por los receptores intracelulares: adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos, que producen el oscurecimiento o aclaramiento de la piel y este es un proceso que está controlado por nervios y/o hormonas (Ali, Galgut & Choudhary, 2012). En mamíferos, específicamente en los humanos, la melanogénesis es el mecanismo por el que se da la síntesis de melanina, la cual es un polímero nitrogenado producido en los melanocitos; sintetizada a partir del aminoácido L-tirosina y encargada de proteger la piel contra el daño de los rayos UV al absorber la luz solar ultravioleta y eliminar las

especies reactivas del oxígeno (ROS) (Smit, Vicanova & Pavel, 2009; Mapunya, Nikolova & Lall, 2012). Los melanocitos son células especializadas que se encuentran en la piel en la capa basal de la epidermis y en la parte inferior de los folículos pilosos; estos representan el 8% de las células de la epidermis y se originan en la cresta neural, durante la embriogénesis, desde donde migran a la piel, al sistema nervioso periférico, al coroides del ojo, a la cóclea, al cartílago, al hueso y al tejido graso, donde se transforman en melanocitos e inician con la secreción de melanina. La migración y diferenciación de los melanocitos se da por: las células del tubo neural, células del ectodermo, los queratinocitos, las glicoproteínas WNT, la endotelina 3 y las células madre (Maranduca et al, 2019). En el proceso de melanogénesis intervienen enzimas como la tirosinasa TRP-1 y TRP-2, que catalizan reacciones que forman vesículas o melanosomas, y estas transportan la melanina empaquetada a los queratinocitos a través de dendritas melanocíticas (Jones, Hughes, Hongn, Jia & Orndorff, 2002; Montaudié, Bertolotto, Ballotti & Passeron, 2014). Los queratinocitos (36 aproximadamente) se encuentran rodeando a los melanocitos (juntos componen la unidad de pigmentación epidérmica) y después de recibir la melanina, los queratinocitos son empujados desde la capa basal hacia la superficie a través de la piel para formar el estrato espinoso (Figura 2) (Tolleson, 2005). La enzima tirosinasa, una proteína de cobre monooxigenasa tipo 3, está relacionada con el grado de producción de melanina y es clave en el proceso de melanogénesis ya que cataliza la hidroxilación de tirosina a 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA), la cual controla la homeostasis del sistema melanogénico; la oxidación de DOPA a dopaquinona, cuyos posibles destinos químicos generan el pigmento negro, marrón o anaranjado; y la oxidación de DHI (5,6-dihidroxiindol) a 5,6-indolequinona (Figura 1) (Jones, Hughes, Hongn, Jia & Orndorff, 2002; Tolleson, 2005; Maranduca et al., 2019).

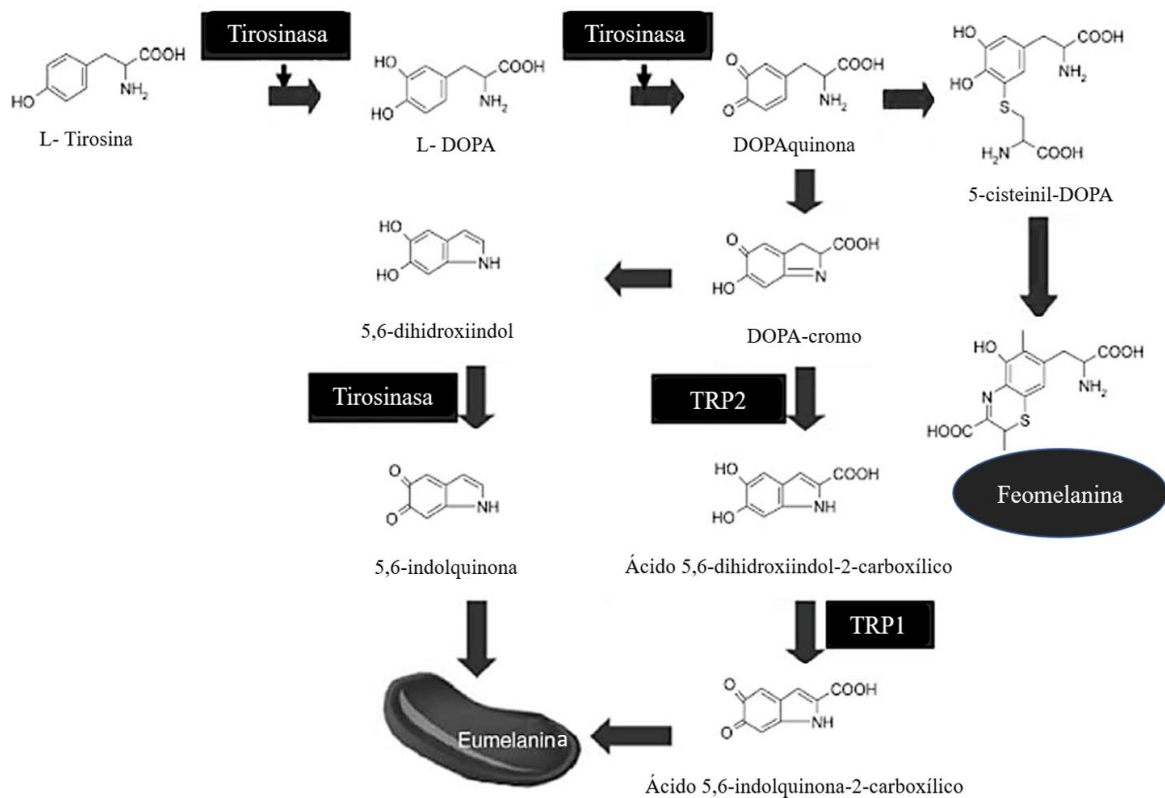


Figura 1. Biosíntesis de melanina a partir de L-tirosina. Imagen modificada de Tolleson (2005); Wenhui et al. (2020).

Hiperpigmentación

La diferencia de color de piel en los seres humanos se da por la cantidad de eumelanina, feomelanina y su disposición en los queratinocitos; por el grado de actividad de la tirosinasa en los melanocitos, dado por factores hormonales o genéticos, y externamente por la exposición a radiación solar (rayos UV) (Iozumi, Hoganson, Pennella, Everett & Fuller, 1993; Jones, Hughes, Hongn, Jia & Orndorff, 2002). Los problemas de pigmentación en la piel pueden ser difíciles de tratar, conllevan a problemas psicosociales y son un trastorno dermatológico muy común (Parvez, Kang, Chung & Bae, 2007; Sarkar R., Arora P. & Garg K. V., 2013). La hiperpigmentación puede aparecer por influencias genéticas, el uso de algunos cosméticos, fármacos, medicamentos antiepilépticos, antibióticos como las tetraciclinas, quimioterapéuticos, embarazo, anticonceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal, metales pesados y la más importante, la exposición a los rayos UV (Brenner & Hearing, 2008). Los rayos UV pueden causar quemaduras solares, foto-envejecimiento prematuro, hiperpigmentación y tienen un efecto supresor del sistema inmunológico, el cual puede derivar en el desarrollo de carcinomas y melanomas, los cuales son de alto riesgo debido a su alta probabilidad de diseminarse en el cuerpo (Strickland et al, 2000; Rodrigues et al., 2016; NIH, 2020). La luz visible por el ojo humano y la luz infrarroja (IR) se encuentran entre los 400 y 760 nm y penetran en la epidermis hasta la hipodermis; los rayos UVA (320-400 nm) penetran profundamente la epidermis

hasta el nivel de la dermis papilar; los UVB (280-320 nm) llegan a los queratinocitos presentes en el estrato espinoso y finalmente los rayos UVC (100–280 nm) son filtrados por el ozono atmosférico y solo llegan a las capas más externas de la epidermis (Figura 2) (Lee et al. 1997; Tolleson, 2005). El proceso de hiperpigmentación generada por rayos UV se da cuando estos inducen la activación de la p53, proteína supresora de tumores y factor de transcripción involucrado en respuestas celulares a factores estresantes como los rayos UV y daño del ADN; en los queratinocitos, generando mayor expresión del gen pro-opiomelanocortina (POMC), el cual es un precursor de la hormona estimulante de los melanocitos (α -MSH); por lo que hay un aumento de los niveles de α MSH y la estimulación de la región codificante del receptor de melanocortina-1 (MC1R) en los melanocitos, este receptor pertenece al subgrupo de los receptores de clase A junto con la proteína G y sus variaciones se relacionan con el bronceado y la pigmentación de la piel en humanos (Cui et al. 2007; Brenner & Hearing, 2008; Maranduca et al., 2019). Además, los rayos UV activan fibroblastos que provocan la secreción de factores de crecimiento que estimulan la pigmentación a través de sus receptores en los melanocitos, como el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) y el factor de crecimiento de células madre (SCF) (Brenner & Hearing, 2008; Montaudié, Bertolotto, Ballotti & Passeron, 2014). Así mismo, en el proceso de melanogénesis, provocado por exposiciones a rayos UVB, se estimula la liberación de histamina y quinina causando eritemas y otros padecimientos que desencadenan en hiperpigmentación (Ali, Galgut & Choudhary, 2012).

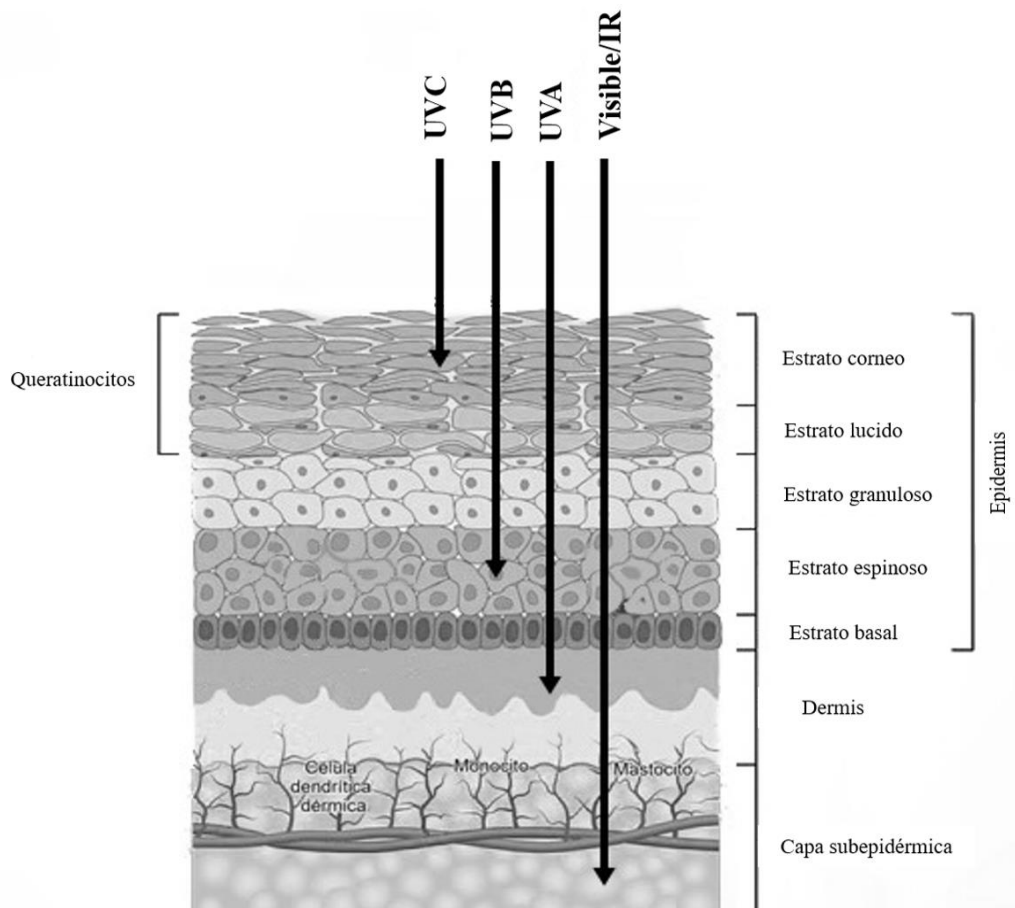


Figura 2. Estructura de la piel e ingreso de luz visible/IR, rayos UVC, UVB y UVA en los diferentes estratos y capas. Imagen modificada de Tolleson (2005); Bertran (2020).

Despigmentación: inhibición de la tirosinasa

La despigmentación o hipomelanosis es la disminución de los niveles de melanina en la epidermis, se da por el decrecimiento del número de melanocitos en la epidermis, por la poca producción de melanina, por procesos genéticos, autoinmunes, melanotóxicos, inflamatorios y contacto con agentes externos, ya sean sintéticos o naturales (Brenner & Hearing, 2008). La acción despigmentante de algunos productos químicos comerciales se basa principalmente en la actividad citolítica o citotóxica, que puede provocar efectos secundarios negativos después de su uso prolongado, por lo cual los agentes despigmentantes con estas propiedades requieren vigilancia dermatológica y en algunos casos deben combinarse con esteroides para reducir irritaciones o dermatitis (Parvez, Kang, Chung & Bae, 2007; Wang, Li, Yang, He, Tu & Zhang, 2008). En consecuencia, los despigmentantes o inhibidores de la síntesis de melanina de origen natural son preferidos por los consumidores sobre aquellos sintetizados químicamente; estos agentes despigmentantes pueden clasificarse según su intervención en la síntesis, transporte o eliminación de melanina durante el recambio celular epidérmico, el cual requiere que las células del estrato espinoso se desplacen hacia la superficie cutánea y sucede cada 40 a 56 días (Smit, Vicanova & Pavel, 2009; Rodríguez, Brizuela, Muñoz, Lara & Sáenz, 2011). La

vía de la inhibición de la tirosinasa (vía de eliminación de melanogénesis) es reversible y los inhibidores pueden ser competitivos, los cuales son moléculas inhibidoras similares a un sustrato y pueden unirse al sitio activo para bloquear la unión de la enzima; no competitivos, son aquellas moléculas inhibidoras que se unen en un lugar diferente al de las enzimas sin bloquear su unión al sustrato pero generan cambios en la enzima y en la reacción resultante; y por último inhibidores de tipo mixto, los cuales pueden unirse al sitio activo o a uno diferente en el sustrato (OpenStax, 2013). Algunos compuestos bioactivos naturales, como flavonoides (cromonas y antraquinonas) y fenilpropanoides, pueden intervenir en la vía de los receptores de la tirosinasa activando el factor de transcripción de microftalmia (MITF), este controla la transcripción de la tirosinasa y otras enzimas involucradas en la pigmentación, por lo cual se produce un efecto antimelanogénico en la piel (Qian, Liu, Zhu, Cao, Tang, Gong & Su, 2020). El *Aloe vera* posee un compuesto conocido como aloesina, un derivado de cromona y principal responsable de la inhibición de la síntesis de la enzima tirosinasa (Kim et al., 2017); sin embargo, otros de sus biocompuestos, como el ácido málico, α -tocoferol, barbaloina o aloína A, isobarbaloina o aloína B, 2"-O-feruloilaloesina, el grupo α -cetol y el β -cetol, también tendrían participación en la inhibición de la tirosinasa, lo cual implica que se puede usar el extracto botánico para obtener el efecto despigmentante y no sería necesario aislar sus compuestos, reduciendo así los costos de fabricación de los fitomedicamentos (Yagi, Kanbara & Morinobut, 1986).

Eficacia del Aloe vera como despigmentante

Para evaluar la efectividad y los posibles efectos adversos que puede tener una sustancia o compuesto, generalmente se usan modelos biológicos animales o vegetales, y para medir el efecto despigmentante de los compuestos y de los extractos botánicos los investigadores utilizan con mayor frecuencia métodos in vitro, es decir, evalúan el efecto en células animales como las B16 de los ratones, en tejidos humanos generados en laboratorio y en la ruta de la tirosinasa de hongos (Wenyuan & Jie, 2008). La actividad inhibidora de la tirosinasa se expresa generalmente como el valor de IC50, concentración a la que un fármaco puede inhibir un proceso biológico particular en un 50% (Swinney, 2011); realizando un ensayo de microplaca de dopacromo (DOPA), usando el ácido kójico o la arbutina como patrón de referencia (Hae, Jo, Kim & Kim, 2019) y mediante la ecuación o una modificación de esta:

$$\% \text{Inhibición} = \left[\frac{\Delta A_{nm} \text{Control} - \Delta A_{nm} \text{Muestra}}{\Delta A_{nm} \text{Control}} \right] \times 100$$

Donde ΔA_{nm} = Delta (valor de la absorbancia (A) antes de la incubación o tiempo 0 - valor de la absorbancia después de la incubación o tiempo final) con valor en nanómetros (nm) en el subíndice, el cual puede ser diferente para cada estudio. También se puede evaluar la inhibición de la tirosinasa midiendo la cinética de inhibición de la enzima, usando gráficos de Lineweaver-Burk con concentraciones variables de L-DOPA como sustrato (Smit, Vicanova & Pavel, 2009). El uso del *Aloe vera* como despigmentante fue estudiado por Jin et al. (1999), donde encontraron que el biocompuesto aloesina inhibe la actividad de la tirosinasa humana y de hongos con un valor de IC50 de 0,1mM y a su vez mostraron que 0,01 mM de aloesina en presencia de 0,03 mM de arbutina inhibe la actividad de la tirosina de hongos en un 80%. Otro estudio en donde probaron la aloesina en conjunto con la arbutina fue el de Choi, Park, Lee, Kim & Chung (2002), donde se expuso la parte interna del antebrazo de los sujetos de prueba a radiación UV y demostraron que el tratamiento con aloesina, dependiente de la dosis, suprimió la pigmentación en un 34%, la arbutina en un 43,5% y el cotratamiento en un 63,3% en comparación con el control. En este mismo año Jones, Hughes, Hongn, Jia & Orndorff comprobaron el efecto inhibidor de la aloesina in vitro en enzima tirosinasa humana obteniendo un valor IC50 = 0.167 mM, dependiente de la dosis, y para tirosinasa de hongos un IC50 = 0.193 mM; confirmando así el prometedor efecto despigmentante con uso cosmético o terapéutico. En el año 2008 Wang, Li, Yang, He, Tu & Zhang construyeron un equivalente de piel pigmentada in vitro, donde examinaron los efectos de la aloesina sobre la actividad de la tirosinasa y la formación de melanina en el modelo. Allí observaron que la aloesina inhibía la actividad de la tirosinasa en un 64.7% gL y la tasa de inhibición de melanina fue de 52.9%gL; también probaron la capacidad inhibitoria de los polifenoles del té, donde observaron un cambio en la morfología celular y el mayor potencial tóxico entre los tres compuestos: aloesina; arbutina y polifenoles del té. Ali, Galgut & Choudhary (2012) investigaron los efectos del extracto de hoja de *Aloe vera* y de la aloína en melanóforos aislados de la cola de renacuajos de *Bufo melanostictus*, donde el extracto de hoja de *Aloe vera* y la aloína tuvieron efectos similares a la adrenalina, ya que esta conduce al aclaramiento de la piel a través de la estimulación del receptor alfa adrenérgico; reduciendo la pigmentación desde su valor inicial de contenido de melanina 5.41 ± 0.37 a 1.12 ± 0.04 , con una concentración de aloína en el extracto de 6.4×10^{-5} g/mL. Ali et al. (2012) concluyeron que el extracto de la hoja de *Aloe vera* disminuye la cantidad de melanina en los melanóforos aislados de la cola de los renacuajos *B. melanostictus* provocando el aclaramiento de la piel; por lo cual el extracto de aloe y la aloesina serían potenciales agentes melanolíticos no tóxicos, efectivos en el tratamiento de la hiperpigmentación. En el año 2013 Dutta & Masakapalli evaluaron el potencial de los extractos liofilizados y metanólicos de gel de aloe, de diferentes germoplasmas, para inhibir la actividad de la tirosinasa de hongos. El extracto metanólico fue más eficaz que el gel liofilizado en todos los germoplasmas, con una inhibición de la tirosinasa de IC50 = 6.08 mg·mL⁻¹ a una concentración de 6 mg · mL⁻¹, mostrando

un potente efecto inhibidor sobre la oxidación de L-DOPA. Finalmente, Kim et al. (2017) aislaron 9 componentes del *Aloe vera*: 9-dihidroxi-2'-O-(Z)-cinamoil-7-metoxi-aloesina, aloe-emodina, aloína A, aloína B, dímero de elgonica A, feralolida, isoaloesina D y aloeresina E; y evaluaron su actividad inhibidora de la tirosinasa. Estos compuestos exhibieron efectos inhibidores que variaban de $7.5 \pm 7.1\%$ a $45.2 \pm 4.1\%$ del valor de control a 1.5 mg/mL (tabla 1), y entre ellos se encontró que el compuesto 7-ometilaloesina A inhibía la tirosinasa con un valor de $IC_{50} = 9.8 \pm 0.9$ mM, se comportaba como un inhibidor competitivo reversible e inhibía la reacción catalítica al interactuar directamente con el sitio activo de la tirosinasa; también encontraron que el grupo cromona del compuesto 7-ometilaloesina se dirigía hacia los dos iones de cobre en el bolsillo del sitio activo de la tirosinasa y se asoció estrechamente con 17 aminoácidos de tirosinasa, a través de enlaces de hidrógeno.

Tabla 1. Tabla de conocimiento sobre estudios que prueban la disminución de pigmento o la inhibición de la tirosinasa por parte del extracto o compuestos aislados (presentes en el gel) de *Aloe vera*. *Tipo de prueba:* inhibición de tirosinasa (IT), Análisis cinético (AC), prueba DOPA oxidasa (DOP), dosis melanogénica mínima (DMM), dosis mínima de eritema [minimal erythema dose] (DME), contenido de melanina (CM), Ensayo de tirosina hidroxilasa humana (ETHH), inhibición tirosinasa B16 (IB16), cromatografía de capa fina de alto rendimiento (CCFAR), simulación de acoplamiento molecular (SAM). *Tipo de diseño:* Prueba controlada aleatorizada [Randomized control test] (RCT). *Modelos:* tirosinasa de hongos (TH), Tirosinasa de humanos (THum), Melanocitos humanos (MH), Células de melanoma murino (B16). *Resultado principal:* Disminución de pigmentación (DP).

Primer autor (año)	Tratamiento	Modelo	Diseño	Prueba	Agregados	Resultado principal
Choi et al (2002)	Aloesina Arbutina	Hombres 23-27 años	RCT 4 grupos 1 control	DMM DME	Radiación UV entre 285–350 nm	DP Aloesina 50 mg = 25% Aloesina 100 mg = 40% Aloesina + arbutina = 63.3%
Jin et al (1999)	Aloesina Arbutina	TH THum de células sk-Mel-1	4 grupos 1 control	IT AC	N/A	Inhibición HT Aloesina 0,01 mM + arbutina 0,03 mM = 80%
Wang et al (2008)	Aloesina Arbutina Polifenoles del té	Equivalente de piel humana 3D	3 grupos 1 control	IT CM	Cultivo de piel pigmentada in vitro	Aloesina = reducciones (dependientes de la dosis) en la actividad de la tirosinasa

Jones et al (2002)	Aloesina	TH Células B16 MH	3 grupos 2 controles	IT ETHH DOP IB16	Estudio de absorción percutánea	Inhibición HT Aloesina IC50 = 0.193 mM Inhibición TB16 Aloesina IC50 = 0.167 mM IM Aloesina IC50 = 0.167 mM
Dutta et al (2013)	Extracto de germoplasmas	TH	5 grupos 1 control	IT	Ensayo en extractos liofilizados y metanólicos	Inhibición HT Extracto liofilizado = 26.04% Extracto metanólico = 41.18% Concentración extractos = 6 mg · mL ⁻¹
Ali et al (2012)	Extracto Aloína	Melanóforos aislados de cola de renacuajos <i>Bufo melanostictus</i>	3 grupos 1 control	CCFAR	Reserpina Yohimbina	El extracto de <i>A. vera</i> y aloína generaron aclaramiento en la piel de <i>B. melanostictus</i> , ambos dependientes de la dosis
Kim et al (2017)	Extracto	THum	10 grupos 1 control	IT SAM	Ensayos antivirales Aislamiento de biocompuestos	Inhibición THum 7-ometilaloeresina IC50 = 9,8 ± 0,9 mM

Toxicidad

El consumo oral o aplicación tópica del *Aloe vera* puede producir efectos secundarios como irritación de la piel, urticaria, calambres y diarrea, principalmente en quienes son alérgicos a plantas de la familia Liliaceae; su toxicidad se manifiesta como hipersensibilidad a los productos que contienen el extracto o compuestos de la planta, o por interacción hierba-fármaco, pero en su mayoría son reacciones dadas por la ingesta del *Aloe vera* (WHO, 1999; Ferreira, Teixeira, Silva & Selores, 2007; Guo & Mei, 2016). La mayor parte de los estudios de citotoxicidad disponibles en la literatura tratan el uso de los compuestos aislados en lugar del extracto puro, el cual contiene la mezcla de fitoquímicos y otros constituyentes con o sin propiedades bioactivas (Añibarro et al., 2019). En humanos, los efectos adversos reportados sobre el aloe y su toxicidad, genotoxicidad y carcinogenicidad en estudios *in vitro* e *in vivo* generan dudas sobre el uso que se puede dar a sus componentes, ya que, a pesar de que se le atribuyen propiedades benéficas antitumorales, antiartríticas, antirreumatoides, anticancerígenas, antidiabéticas y es conocida por aliviar síntomas de psoriasis, dermatitis, estreñimiento, trastornos gastrointestinales, deficiencias del sistema inmunológico, entre otros; también se le atribuyen actividades tumorales y cancerígenas (Strickland et al., 200; Kwack, Kim & Lee, 2009; Boudreau Mellick, Olson, Felton, Thorn & Beland, 2013). Debido a esto, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer ha catalogado al *Aloe vera*

como posible carcinógeno humano del grupo 2B, en el cual están las mezclas con limitada evidencia de su efecto carcinógeno en humanos y con poca o suficiente evidencia del efecto carcinógeno en animales (Espinosa, Rojas, Bernal, Araque, Vélez & López, 2006; Guo & Mei, 2016). Así mismo, en 1998, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos catalogó al *Aloe vera* como una mezcla con prioridad para estudios de carcinogenicidad, por su posible capacidad de producción tumoral; debido a la constante exposición de sus productos al público en presentaciones orales y tópicas (Boudreau & Beland, 2006; Guo & Mei, 2016). Los estudios sobre toxicidad y casos de efectos adversos registrados por ingesta de aloe son más comunes que por su aplicación tópica y por lo tanto, se han realizado estudios para confirmar la dosis máxima, sin que genere efectos secundarios, de gel de *Aloe vera* y también para establecer su ingesta diaria máxima permitida. Kwack, Kim & Lee (2009) administraron diariamente polvo de *Aloe vera* a ratones durante cuatro semanas con diferentes niveles de dosis, donde no observaron cambios significativos en los signos clínicos ni en los análisis de orina, hematológicos o bioquímicos de los ratones; sin embargo, hubo una disminución cuantitativa dependiente de la dosis en los niveles de albúmina, disminución significativa en el peso del riñón de los machos, disminución de los niveles de nitrógeno ureico en sangre y disminución en el peso corporal de algunos ratones. Debido a esto Kwack et al. (2009) determinaron que la dosis máxima de *Aloe vera* sin presentar efectos adversos en humanos sería de 4.8 g de gel de aloe de ingesta diaria para un adulto y finalmente concluyeron que el polvo de aloe no indujo ningún efecto tóxico subagudo notable. Entre los efectos secundarios más comunes de la ingesta del extracto de la hoja entera de aloe se encuentra la hepatotoxicidad, efecto común de suplementos dietarios a base de hierbas, con casos en Alemania, Turquía, Estados Unidos, entre otros; donde los afectados fueron hospitalizados por hepatitis aguda tras tomar el extracto de la hoja de aloe durante 3 a 260 semanas (Guo & Mei, 2016). También se registran casos de diarrea, desequilibrio electrolítico, disfunción renal, hipopotasemia, aborto, progresión de lesiones como la hiperplasia de células calciformes y de la mucosa, las cuales se dan por una alteración epitelial del tracto respiratorio o del intestino en procesos inflamatorios crónicos (Aller et al. 2004); así como casos de adenoma y carcinomas en el intestino grueso (Kwack, Kim & Lee, 2009; Boudreau Mellick, Olson, Felton, Thorn & Beland, 2013).

Aloínas

Los principales componentes activos del látex son las antraquinonas, como la emodina y las aloínas A (barbaloina), y B (isobarbaloina), las cuales se diferencian por la posición del grupo glucosa en la base del grupo antraceno (Steenkamp & Stewart, 2007; Lozano, Muvdi & Mejía, 2011; Añibarro et al., 2019). El-Shemy, Aboul-Soud, Nassr-Allah, Aboul-Enein, Kabash & Yagi (2010) probaron las antraquinonas aloesina, aloe-emodina y barbaloina extraídas de hojas de *Aloe vera* contra el carcinoma de ascitis de Ehrlich y encontraron que el compuesto barbaloina tuvo una inhibición

significativa del número de células del carcinoma y varios tipos de células tumorales. Sin embargo, también se ha registrado que la isobarbaloina y la barbaloina son los principales compuestos responsables de las actividades catárticas del *Aloe vera* en humanos y animales, al descomponerse para formar aloe-emodina-9-antrona, la cual altera el equilibrio entre la absorción de agua de la luz intestinal, reduciendo la absorción de agua y generando deposiciones más frecuentes y diarrea (Boudreau & Beland, 2006). Boudreau, Mellick, Olson, Felton, Thorn & Beland (2013) realizaron bioensayos de carcinogenicidad oral durante dos años en ratas para obtener información sobre los efectos tóxicos y carcinogénicos de la ingesta a largo plazo de *Aloe vera* y observaron que el extracto de hoja entera de la planta (la pulpa interior y el látex) pudo haber influenciado el desarrollo del cáncer de colon en ratas. En el reporte de la EMA (European Medicines Agency) “*Assessment report on Aloe barbadensis Mill. and on Aloe (various species, mainly Aloe ferox Mill. and its hybrids), folii succus siccatus*” se reportó que el Subcomité de Revisión de Informes Técnicos de la Junta de Consejeros Científicos del Programa Nacional de Toxicología (NTP) declaró en el año 2001 que los estudios sobre el *Aloe vera* no dan evidencia de actividad carcinogénica por emodina en ratas y ratones y que la existencia de evidencia sobre genotoxicidad en roedores es ambigua; sin embargo, recalcaron que la emodina se metaboliza por el citocromo P-450 a 2-hidroxiemodina, metabolito mutágeno de acción directa que actúa como genotoxina. Por esta razón, medir el contenido de aloínas en preparaciones de *Aloe vera* es importante para evitar efectos adversos, y para evaluar su presencia en productos farmacéuticos y cosméticos se recomienda utilizar la cromatografía de capa fina de alto rendimiento (CCFAR, o en inglés HPLC), para cuantificar su concentración en cápsulas de aloe o cremas, con un límite de detección de 0,002 mg; y los niveles de aloína y sus metabolitos también se pueden detectar y cuantificar en una muestra de orina, mediante cromatografía de capa fina (Steenkamp & Stewart, 2007). El International Aloe Science Council es el organismo encargado de controlar los productos a base de *Aloe vera* para consumo humano, este ha certificado la concentración máxima de barbaloina para consumo humano en alrededor de 10 mg/L o 10 ppm en solución de aloe al 0.5% (Lozano, Muvdi & Mejía, 2011; Grundmann, 2012) y estos niveles pueden controlarse y limitarse agregando pasos de purificación en el proceso de fabricación (Añibarro et al., 2019). Los ingredientes derivados del aloe se utilizan en productos cosméticos en concentraciones de materia prima desde 0,1% o menos, hasta el 20%, y la concentración de aloe en la materia prima también puede variar desde el 100% hasta un valor mínimo de 0,0005% (CIR, 2007).

Efectos secundarios por aplicación tópica

Morrow, Rapaport & Strick (1980) reportaron un caso de hipersensibilidad, manifestada por lesiones grandes, numulares y eccematosas en brazos, tronco y piernas; y urticaria por contacto desarrollada en un hombre de 47 años después de ingerir una preparación pura triturada de la planta *Aloe vera*,

tres veces al día durante casi cuatro años, y también se aplicó el material gelatinoso de esta planta en su rostro y cuello. El paciente reveló que en las últimas semanas notó urticaria en el rostro y aparecía aproximadamente cinco minutos después de la aplicación del gel. El hombre detuvo la ingesta y la aplicación tópica de la preparación de aloe y se realizaron pruebas de parche, un método de identificación de agentes que desencadenan cuadros de dermatitis y urticaria por contacto (Arruda, 2004), las cuales fueron positivas para aloe. Posteriormente se hicieron pruebas de parche para *Aloe vera* en cinco sujetos normales y no se produjeron reacciones. Varias semanas más tarde, se realizaron nuevamente pruebas de parche en el primer paciente y no provocaron ninguna lesión de urticaria después de la aplicación del gel en zonas de la espalda.

Fulton (1990) realizó un estudio en dieciocho pacientes, con cicatrices faciales por acné vulgar y les realizó una dermoabrasión de alta velocidad, donde cubrió un lado del rostro con apósitos de óxido de polietileno remojados previamente en gel frío y estabilizado de *Aloe vera*; y en el otro lado del rostro aplicó los apósitos de óxido de polietileno solos. Estos apósitos se cubrieron con una gasa y un vendaje elástico, para mantener la herida libre de exudado, se cambiaron cada 12 horas durante 4 o 5 días y los pacientes fueron evaluados a los 2, 5, 8 o 10 días. En las primeras 24 a 48 horas, los sujetos presentaron vasoconstricción y una reducción del edema en el sitio tratado con gel de aloe; en las siguientes 72 a 96 horas, el sitio tratado con aloe presentaba menos costras; en el quinto y sexto día la nueva epidermis cubría el 90% del sitio tratado con gel de aloe y solo el 40-50% del sitio tratado con gel de óxido de polietileno y en el décimo día, ambos lados lucían similares. Algunos sujetos presentaron sensación de ardor después de la aplicación del gel de *Aloe vera* en la herida abierta, pero sintieron menos dolor general y palpitaciones, y este sanó más rápidamente en todos los casos, reduciendo la cicatrización de las heridas en aproximadamente 72 horas. Finalmente, para la sensación de ardor por la aplicación del *Aloe vera* se recomendó refrigerar el apósito de gel a 4 ° C antes de la aplicación y tomar una pastilla para el dolor antes de la compresión de la piel.

Williams et al. (1996) realizaron una investigación para probar si el gel de *Aloe vera* podría ayudar a prevenir la dermatitis inducida por radioterapia en 302 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, que llevaran un tratamiento de radioterapia dirigida a la mama y/o a la pared torácica, y las pacientes fueron clasificadas según la dosis de radiación a la que eran sometidas, edad, cirugías previas de mastectomía con o sin reconstrucción parcial o completa, tipo de piel (color y grosor) y sensibilidad. Les aplicaron el gel o el placebo en el área de tratamiento dos veces al día, a partir de los tres días posteriores al inicio de la radiación. Los resultados de los ensayos no pudieron respaldar la hipótesis de que un gel de *Aloe vera* podría reducir la dermatitis inducida por radiación ya que las distribuciones de las puntuaciones máximas de la severidad de la dermatitis fueron prácticamente idénticas en ambos

tratamientos (aloe y placebo). La única toxicidad registrada por efecto del gel de aloe fue la dermatitis por contacto.

En estudios de uso prolongado de extracto de *Aloe vera*, como el realizado por Syed, Ahmad, Holt, Ahmad, Ahmad & Afzal (1996), no se registraron casos de hipersensibilidad, por lo cual no pudo asociarse la sensibilidad con el uso prolongado del *Aloe vera*. Syed et al. (1996) hicieron una investigación en Punjab, Pakistán en 60 pacientes entre los 18 y 60 años con psoriasis, la cual es una hiperproliferación de queratinocitos en la dermis, administrando crema tópica con extracto de *Aloe vera* al 0.5% tres veces al día durante cinco días consecutivos por semana, a lo largo de 16 semanas con seguimiento mensual durante ocho meses. Los pacientes no experimentaron síntomas adversos locales ni sistémicos y no hubo casos de hipersensibilidad o dermatitis.

Syed, Cheema, Ahmad & Hull (1996) llevaron a cabo un ensayo para evaluar la eficacia clínica y la tolerancia del extracto de *Aloe vera* al 0,5% en crema hidrofílica y gel para el tratamiento del herpes genital en 120 hombres. Los sujetos presentaban el primer episodio de herpes genital sin antecedentes y debían aplicar el gel, la crema o el placebo tres veces al día, durante cinco días consecutivos a la semana, con un máximo de 30 aplicaciones en dos semanas. Del total de los pacientes, ocho experimentaron urticaria, que después de 24 horas desapareció. Los resultados mostraron que el extracto de *Aloe vera* en crema hidrofílica fue más eficaz que el gel en la reducción de los síntomas y duración del primer episodio de herpes genital.

Vogler & Ernst (1999) y Ernst (2000) reportaron en sus artículos la existencia de casos de reacciones de hipersensibilidad cutánea a la aplicación tópica de *Aloe vera*, como sensación de ardor después de la aplicación tópica, dermatitis alérgica de contacto y picazón, pero registraron que todos los efectos adversos fueron relativamente leves y reversibles al no continuar con la aplicación.

En el año 2000, el Institut D'Expertise Clinique aplicó agua de *Aloe vera* con una concentración de 0,02 ml en la espalda de diez mujeres adultas sanas, en un área de piel de 50 mm² durante 48 horas. Se observó solo una reacción de eritema leve en una de las pacientes (CIR, 2007).

Ferreira, Teixeira, Silva & Selores (2007) presentaron el caso de una mujer de 72 años que desarrolló dermatitis y eritema pruriginoso en las piernas, picazón intensa, eritema y descamación de los párpados después de aplicarse jugo de *Aloe vera* casero en sus piernas para aliviar el dolor de su insuficiencia venosa periférica crónica. Las pruebas de parche mostraron reacciones alérgicas positivas para la hoja de aloe, el gel de aloe macerado y el sulfato de níquel. Posteriormente se le prescribieron corticosteroides tópicos y las lesiones mejoraron gradualmente en dos semanas. Más

adelante, los extractos de aloe se aplicaron de la misma manera en 20 voluntarios y ninguno experimentó irritación o alergia.

Martín, Montano, Armela, Vara & Caballero (2013) informaron sobre un caso de un niño de 11 años con brotes recurrentes de dermatitis atópica que precisaba tratamiento de inmunoterapia específica para polen, durante episodios de alergia. Se le aplicó jugo de *Aloe vera* en el hombro durante un episodio de dermatitis y desarrollo ronchas pruriginosas en toda la superficie de la espalda, por lo cual se le administró el antihistaminico dexclorfeniramina y a los tres días de tratamiento la urticaria y las lesiones desaparecieron.

Varga, Bublin, Eber & Breiteneder (2014) reportaron el caso de una niña de once años con un episodio de anafilaxia minutos después de habersele aplicado *Aloe vera* en una lesión cutánea; sus antecedentes familiares registraban alergias respiratorias y anafilaxia a picaduras de insectos. Varga et al. concluyeron que los anticuerpos IgE, análisis de sangre de inmunoglobulina E específica para alérgenos que verifica si una persona es alérgica a una sustancia en particular (Arruda, 2004); contra los determinantes de carbohidratos de reacción cruzada o los homólogos de Bet v 1, la proteína sensibilizante más relevante para las personas alérgicas al polen; en el *Aloe vera* podrían generar reacciones alérgicas graves en individuos atópicos.

Short, Ehrlich & Dodds (2014) reportaron el caso de una mujer afroamericana de 51 años, con un cuadro de dermatitis durante un año en la espalda, el cuello, el codo y el área de la ingle tras aplicarse aceite para bebé, vaselina y un gel de *Aloe vera* al 99%. Se realizaron pruebas de parche y estas confirmaron la sensibilidad alérgica a esta planta y a otras sustancias, pero se determinó que el *Aloe vera* era el principal culpable de su reacción de hipersensibilidad, por lo cual se le recomendó a la paciente suspender su aplicación.

Interacciones

Existe poca información sobre efectos adversos generados por el uso tópico del *Aloe vera* junto con otra sustancia natural o medicamento. El gel compuesto por una mezcla de *Aloe vera* y lidocaína, implementado para cuidar y disminuir el dolor de heridas cutáneas, tiene entre sus posibles efectos secundarios erupciones cutáneas, sensación de escozor, angioedema, eritema, urticaria e inflamación de la piel y se advierte que si se experimenta algunos de estos síntomas, pueden expresarse de manera severa (WebMD, 2005-2020).

Estado del cultivo en Colombia

El *Aloe vera* crece libremente en climas cálidos de regiones tropicales, subtropicales, desérticas y semidesérticas, con precipitaciones de 400 a 2500 mm/año, humedad relativa de 65 a 85% y temperaturas de 18 a 40°C; en climas donde no enfrenten heladas, debido a que las bajas temperaturas pueden alterar el color de la planta y los componentes presentes en sus hojas (Díaz & Ávila, 2002; Vargas & Nazarit, 2019). Por su metabolismo CAM, el aloe se desarrolla bien en suelos rocosos, áridos, de poca materia orgánica y en diferentes niveles de pH, desde alcalino hasta un poco ácido (Vargas & Nazarit, 2019). En Colombia se le ha cultivado desde el nivel del mar hasta los 2600 m, en áreas con temperaturas entre los 18 a los 40°C, con humedad relativa entre el 40 y el 85%; principalmente en los departamentos de Cundinamarca, Antioquia, Magdalena, Atlántico y Valle del Cauca (Medina, 2016). En el año 2017 hubo un total de 624 hectáreas (ha) sembradas de *Aloe vera* en el país y el departamento del Valle del Cauca registró la mayor área de siembra (227 ha); sin embargo, el rendimiento del cultivo, expresado en toneladas por hectárea (t/ha), fue menor que en el departamento de Cundinamarca, el cual registró 100 ha sembradas y obtuvo un rendimiento del 19.1 t/ha, esto posiblemente relacionado con diferentes procesos de siembra y uso de mejores insumos para el cultivo, lo que generó mayor productividad (Granados & Ramos, 2018). Las exportaciones e importaciones del *Aloe vera* crecieron durante los últimos años, el crecimiento promedio en las importaciones fue de 9.25% y en las exportaciones fue de 6,62%, lo cual indica que Colombia importa los productos procesados y exporta sólo la penca o materia prima, evidenciando así el problema de industrialización y comercialización de los productos procesados del *Aloe vera* en el país, como su presentación en polvo, cápsulas, presentación dietaria, cosméticos y fitomedicamentos (Restrepo, 2013; Granados & Ramos, 2018). A esta problemática se le suma la escasez de mano de obra para cultivo, semillas no certificadas, monopolización de los conocimientos sobre manejo, mantenimiento y costos de la producción, que afectan principalmente a productores independientes que optan por esta alternativa económica por su potencial, a pesar de que su rentabilidad podría ser mayor (Medina, 2016). Por esta razón, el Ministerio de Agricultura ha generado, mediante programas y estrategias, un mayor desarrollo del sector, donde además logró constituir la Cadena Productiva del *Aloe Vera*, integrada por entidades gremiales de cada región que trabajan para fortalecer la comercialización y el desarrollo del cultivo al tratar temas de manejo, costos de producción, inversión y calidad, siempre manteniendo el bajo impacto que la producción debe tener en el ecosistema (Morales, 2010; Medina, 2016; Patiño, 2016).

Extracción y procesamiento del Aloe vera

La comercialización del aloe procesado se da en forma de gel fresco, que es la pulpa de la hoja triturada sin separar del látex o acíbar y contiene aloína; de jugo, el cual es la pulpa sin el acíbar; de extracto, que es el preparado que se obtiene al mezclar *Aloe vera* en polvo con agua; y de gel o polvo liofilizado, el cual tiene un tratamiento posterior de deshidratación para asegurar su conservación, siendo este último la forma de comercialización más común (Colombialoe, 2010; Lanzaloe, 2019). El gel de *Aloe vera* se considera seguro si se aplica tópicamente, aunque existan casos de reacciones alérgicas, las cuales se han atribuido principalmente a la contaminación del gel por presencia de antraquinonas; y se ha demostrado la eficacia del gel de aloe para tratar afecciones de la piel como quemaduras, herpes genital, eritemas, dermatitis inducida por radiación y dermatitis seborreica (Ferreira, Teixeira, Silva & Selores, 2007; Grundmann, 2012). La composición fisicoquímica del gel y su efecto farmacéutico varía según las condiciones del cultivo y del proceso de las hojas o pencas del aloe, es decir, las precipitaciones, abono y técnicas de procesamiento a las que se vio expuesta la planta alteran las sustancias presentes en el gel (Colombialoe, 2007). Sin embargo, el gel preserva la mayoría de los compuestos de la penca, ya que solo se eliminan los compuestos fenólicos amarillos del látex, conservando un 98,5% de contenido de agua y mucílagos de gran poder antioxidante (Patiño, 2016); y el uso industrial del gel, cosmético, alimenticio o farmacéutico, se define por las partes por millón de contenido de aloína (Colombialoe, 2010). La producción del gel liofilizado cumple con un proceso general de tratamiento de la penca del aloe, iniciando con el corte de las hojas o pencas desde la base de la planta y transportándolas a la planta procesadora en hieleras portátiles o camiones refrigerados. Una vez en la planta, se hace el lavado de las hojas con agua y soluciones bactericidas; después se remueve el gel (parénquima) separándolo de la corteza, esto se conoce como fileteado, un método de separación manual que consiste en realizar cortes a la hoja con un cuchillo y puede removerse por escurrimiento simple, donde se recoge el gel por gravedad o por escurrimiento con adición de calor para disminuir su viscosidad; sin embargo, estos dos últimos no se implementan frecuentemente debido a su repercusión en la disminución o alteración de los biocompuestos de la planta (Domínguez et al. 2012; Bonilla & Herrera, 2016). Posteriormente, el gel se licúa y se trituran o muelen los filetes para homogeneizarlos con un triturador comercial de alta velocidad a temperatura ambiente (25 °C aproximadamente) durante 10 a 20 minutos máximo. Para evitar el oscurecimiento del gel por el parpadeamiento enzimático se hace la adición de enzimas pectolíticas y vitamina C a 50 °C por periodos de veinte minutos, para realizar la estabilización y así conservar los compuestos con actividad biológica (Domínguez et al. 2012). Después de esto, se filtra el gel para eliminar partículas ajenas y microorganismos; se realiza un ajuste del pH hasta 3.0 o 3.5 mediante la adición de ácido cítrico y se realiza en vacío una desaireación del gel líquido para eliminar el oxígeno y evitar

la oxidación del ácido ascórbico, mejorando la vida útil del gel (Colombialoe, 2007). Posteriormente se realiza la pasteurización y después se enfría de manera súbita hasta 5 °C durante diez a quince segundos, esta etapa es fundamental para garantizar la actividad biológica del gel; por último, se procede a envasar en vidrio o plástico el gel de Aloe (Bonilla & Herrera, 2016). Para que el gel pueda ser utilizado en la elaboración de productos o ser vendido de manera directa, debe cumplir con estándares de calidad que garanticen que es un producto fresco, sin evidencia de oxidación, con posibilidad de rastreo o trazabilidad hasta su lugar origen o cultivo, sin adición de sustancias químicas adicionales o plaguicidas abrasivos y que cumpla con los niveles de concentración máxima de aloína permitida (50 ppm) en gel de *Aloe vera* o productos derivados, estipulado por el International Aloe Science Council, e igualmente que cumpla con los lineamientos dictados por el INVIMA y tenga la certificación de Buenas Prácticas Agrícolas y de manufactura (CIR, 2007; Patiño, 2016).

Requerimientos existentes en Colombia para fitoterapéuticos

Según el decreto 1156 de 2018 (Ministerio de Salud y Protección Social, 2018), artículo 10: “*Clasificación de los productos fitoterapéuticos*” existen tres categorías de clasificación de productos fitoterapéuticos: preparaciones farmacéuticas con base en plantas medicinales (PFM), producto fitoterapéutico de uso tradicional (PFT) y producto fitoterapéutico de uso tradicional importado (PFTI). Dado que el uso tradicional del aloe como despigmentante no se encuentra registrado, los productos con fines despigmentantes compuestos por el gel de *Aloe vera* se clasificarían como preparaciones farmacéuticas con base en plantas medicinales (PFM) y de acuerdo con el capítulo IV “*Registro sanitario para las preparaciones farmacéuticas con base en plantas medicinales -pfm*” los PFM deben estar incluidos en el listado de plantas medicinales aceptadas con fines terapéuticos, en la categoría de preparaciones farmacéuticas con base en plantas medicinales, no deben presentarse en forma inyectable ni en formas farmacéuticas que requieran esterilidad, excepto por las preparaciones oftálmicas, y no se debe combinar el material de la planta medicinal con sustancias activas aisladas y químicamente definidas.

Debido a que el efecto terapéutico despigmentante del *Aloe vera* no está incluido en el listado de plantas medicinales, se debe proceder con lo establecido en el decreto 1156 artículo 6: “*Evaluación para la inclusión en el listado de plantas medicinales*” en el cual se establece que si una planta medicinal no ha sido incluida en el listado de plantas medicinales aceptadas con fines terapéuticos, se debe presentar ante el INVIMA documentación que sustente la eficacia, seguridad, indicaciones (para PFM), contraindicaciones, interacciones y advertencias, y finalmente el INVIMA evaluará la información para realizar su inclusión en el listado.

Formulario de aprobación de Aloe vera como despigmentante fitoterapéutico (PFM)

Existen pautas generales para las metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional y de los medicamentos herbarios dadas por la organización mundial de la salud WHO (World Health Organization) (1992; 2002), incluidas en los requerimientos del decreto 1156 y del INVIMA en Colombia, para productos con base en plantas medicinales. En el caso del *Aloe vera*, como se mencionó anteriormente, no se registra información sobre el uso tradicional de su efecto despigmentante, por lo cual se siguen las pautas del apartado sobre medicamentos herbarios. Inicialmente se debe hacer la evaluación de calidad, para la cual se requiere la evaluación farmacéutica, donde se referencian monografías de las principales farmacopeas; seguidamente se hace la verificación botánica y el certificado botánico, donde se identifican las especies vegetales incluyendo el nombre científico de la planta, sus sinónimos, los nombres comunes, la parte de la planta a utilizar, detalles sobre la producción agrícola, métodos de cosecha y tratamientos. El certificado botánico es obligatorio, ya que este da la certeza de que el material botánico efectivamente es la especie que se utiliza en la investigación y es un paso necesario para validar la información contenida en el formulario del INVIMA. Después, se realiza la descripción de las preparaciones vegetales y del producto acabado, donde se detalla la concentración, el proceso de fabricación y sustancias agregadas; y se agrupa la información sobre estabilidad física y química del producto, donde se evalúa el producto en condiciones de almacenamiento y se define el periodo de conservación. Posteriormente, se realiza la evaluación toxicológica y de inocuidad, donde se adjunta la bibliografía, resultados de monografías o exámenes oficiales, que reúnan información sobre efectos secundarios, donde se demuestre que el uso prolongado del fitomedicamento no genera ningún perjuicio y se define si se debe hacer una evaluación de riesgos concreta sobre las dosis y la posología. Luego se evalúa la eficacia, en donde se describirán los efectos farmacológicos y clínicos de los principios activos con actividad terapéutica, especificando las indicaciones del medicamento sobre los intervalos de dosis eficaces y la compatibilidad de los ingredientes, por lo que puede ser necesario realizar estudios clínicos para justificar la eficacia y su efecto terapéutico. Finalmente, para la comercialización del producto, generalmente se agrupan los siguientes datos: nombre del producto, lista cuantitativa de los ingredientes activos, forma farmacéutica, indicaciones para el uso durante el embarazo y la lactancia, posología, modo de administración, duración del tratamiento, efectos adversos, información de sobredosificación, contraindicaciones, advertencias, precauciones, interacciones con otros medicamentos, fecha de caducidad, número de lote y titular de la autorización de comercialización, todo conforme a los procedimientos establecidos en el país.

A continuación, se presenta el formato para la presentación de solicitudes ante la sala especializada de productos fitoterapéuticos y suplementos dietarios del INVIMA en forma de tabla, donde se

excluyen algunos elementos de la sección de información general y de la lista de chequeo; agrupando los requerimientos que corresponden a la solicitud de inclusión del efecto terapéutico despigmentante del *Aloe vera*. Los ítems de nombre de producto, composición cuali-cuantitativa, posología y grupo etario se marcan como no aplica (N/A) debido a que hacen referencia a características y composición de un producto elaborado con el aloe y no a la planta como tal. Así mismo, el uso tradicional se marca con N/A dado que no se encontró información sobre el uso tradicional del aloe como despigmentante.

Tabla 2. Formulario del Invima para la solicitud de inclusión del efecto terapéutico despigmentante del *Aloe vera* en el listado de plantas medicinales aceptadas con fines terapéuticos. N/A = No aplica.

Información general	
Tipo de producto	Producto Natural a) Preparaciones farmacéuticas con base en plantas medicinales
Solicitud	
Tipo de solicitud	Inclusión en el Listado de Plantas Medicinales Aceptadas con Fines Terapéuticos
Resumen de la información farmacológica y lista de chequeo	
Nombre del producto	N/A
Nombre(s) Científico(s), nombre común de la especie vegetal y parte de la planta utilizada	<i>Aloe vera</i> (L.) Burm.f. Nombre común: sábila Parte de la planta utilizada: Hojas (mucílago)
Sinónimo(s)	<i>Aloe barbadensis</i> Mill.; <i>Aloe barbadensis</i> var. <i>chinensis</i> Haw.; <i>Aloe chinensis</i> Steud. ex Baker; <i>Aloe elongata</i> Murray; <i>Aloe flava</i> Pers.; <i>Aloe indica</i> Royle; <i>Aloe lanzae</i> Tod; <i>Aloe maculata</i> Forssk.; <i>Aloe perfoliata</i> var. <i>barbadensis</i> (Mill.) Aiton; <i>Aloe perfoliata</i> var. <i>vera</i> L.; <i>Aloe rubescens</i> DC.; <i>Aloe variegata</i> Forssk.; <i>Aloe vera</i> var. <i>chinensis</i> (Steud. ex Baker) Baker; <i>Aloe vera</i> var. <i>lanzae</i> Baker; <i>Aloe vera</i> var. <i>littoralis</i> J. Koenig ex Baker; <i>Aloe vulgaris</i> Lam. (The Plant List, 2013).
Certificado de clasificación botánica de la planta medicinal expedido por un herbario oficialmente reconocido	Ver sección <i>Formulario de aprobación de Aloe vera como despigmentante fitoterapéutico (PFM)</i> pag. 23
Uso(s) tradicional(es)	N/A
Principales constituyentes químicos	Ver párrafo <i>Composición química</i> pag. 5
Composición cuali-cuantitativa del producto	N/A
Forma farmacéutica	Gel liofilizado, extracto filtrado sin contenido de látex
Vía de administración	Tópica
Uso terapéutico	Despigmentante
Propiedades terapéuticas y/o farmacológicas	Ver sección <i>Despigmentación: inhibición de la tirosinasa</i> pag. 10 y sección <i>Eficacia del Aloe vera como despigmentante</i> pag. 11
Estudios que demuestren eficacia	Ver sección <i>Eficacia del Aloe vera como despigmentante</i> pag. 11
Estudios que demuestren seguridad	Ver sección <i>Efectos secundarios por aplicación tópica</i> pag. 16
Contraindicaciones, precauciones y advertencias	Hipersensibilidad a los componentes
Estudios de toxicidad aguda y a dosis repetida	N/A
Interacciones	Ver párrafo <i>Interacciones</i> pag. 19
Posología y grupo etario	N/A
Condición de comercialización	Venta libre

Discusión

Aunque la tirosinasa es un factor fundamental en la síntesis de melanina y por lo tanto, en la inhibición de la misma, la despigmentación de la piel tiene otros métodos o agentes que intervienen en esta, como la quelación de cobre, transferencia de melanina y oxidación de L-tirosina; y a pesar de que se ha demostrado que la aloesina es el principal responsable de la inhibición de la tirosinasa y del efecto despigmentante de *Aloe vera*, la acción despigmentante de esta planta puede deberse a la acción conjunta con otros de sus compuestos como las vitaminas C y B3, las cuales también se consideran agentes despigmentantes, y no a la acción de un solo componente aislado (Sarkar, Arora & Garg, 2013; Kumar, Yadav, Yadav & Parkash, 2017; Hollinger, Angra & Halder, 2018). También se estima que involucrar más de una ruta de inhibición podría tener más éxito en el efecto despigmentante, como es el caso de la aloesina y la arbutina, las cuales inhiben la tirosinasa por mecanismos combinados de inhibición competitiva y no competitiva, y juntas potencian el efecto aclarador de la piel (Jin et al., 1999; Smit, Vicanova & Pavel, 2009). Por lo tanto, trabajar con la aloesina por separado podría no tener el mismo efecto despigmentante, además de no tener los otros efectos benéficos que brindan los compuestos del *Aloe vera* y usar el compuesto aislado implicaría reglamentar el producto comercial bajo la normativa de medicamento y no de fitomedicamento, lo que implicaría realizar pruebas clínicas más específicas sobre toxicidad aguda, genotoxicidad, carcinogenicidad y seguridad.

Existen muy pocos estudios sobre los posibles efectos tóxicos del gel de *Aloe vera* en humanos y una gran contrariedad entre los resultados, ya que algunas investigaciones aseguran su toxicidad y en otras no se registran efectos tóxicos; por lo cual estos se pueden atribuir a las diferencias en el contenido químico del gel dadas por época de siembra, lugar, riego, tiempo de cosecha, entre otros; y principalmente por la falta de estandarización del gel para realizar las preparaciones (Morales, 2010; Guo & Mei, 2016; Kumar, Yadav, Yadav & Parkash, 2017). Los efectos adversos se dan en gran parte por la falta de pureza del gel de *Aloe vera*, ya que no se separa el mucílago del látex y, este último, contiene antraquinonas como la aloína, fuertemente relacionadas con el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad (Ferreira, Teixeira, Silva & Selores, 2007; Grundmann, 2012). Por ejemplo, las concentraciones de aloína difieren en un factor de 100 en los extractos sin filtrar y filtrados, arrojando valores de 8 mg/g de contenido de aloína para el extracto completo y 0,08 mg/g para el extracto purificado (Guo & Mei, 2016); lo cual refuerza la importancia de elaborar productos de aplicación tópica con el extracto de *Aloe vera* filtrado o gel liofilizado, excluyendo el látex para evitar reacciones adversas en la piel. El CIR (2007) concluyó que los datos disponibles sobre la toxicidad y seguridad del *Aloe vera* eran insuficientes; aseguró que los niveles de antraquinonas pueden ajustarse al nivel establecido por la industria de 50 ppm y aunque varios estudios clínicos de preparaciones derivadas de plantas de *Aloe vera* presentaron reacciones de fototoxicidad, otras

investigaciones realizadas no obtuvieron este efecto, lo cual confirmó que las concentraciones de aloe-emodina y otras antraquinonas en algunas preparaciones son seguras y demasiado bajas para inducir fototoxicidad. Finalmente establecieron que en los productos de aloe que se utilizan en cosméticos, independientemente de la especie, los niveles de antraquinonas no deben superar las 50 ppm. Así mismo, entre los requerimientos del CIR para la elaboración de productos de aplicación tópica está tener datos de toxicidad dérmica por dosis repetidas, de toxicidad para el desarrollo y ensayos de toxicidad genética que, de ser positivos, requieren un ensayo de carcinogenicidad dérmica de dos años (Nohynek, Antignac, Re & Toutain, 2010).

En la Tabla 2. *Formulario del Invima para la solicitud de inclusión del efecto terapéutico despigmentante del Aloe vera en el listado de plantas medicinales aceptadas con fines terapéuticos*, la condición de comercialización se considera de venta libre, ya que se tiene en cuenta que el producto sería considerado un fitoterapéutico, el cual contendría el extracto de aloe y excipientes, por lo cual sus contraindicaciones seguirían siendo las que aplican para el extracto. Sin embargo, aún existen muy pocos estudios clínicos sobre el efecto tópico del *Aloe vera* en humanos y aunque hay información suficiente para demostrar su efectividad como despigmentante, faltan datos específicos sobre contraindicaciones, estudios de toxicidad aguda, estudios de dosis repetida, posología y grupos etarios. Esto demuestra la importancia de realizar pruebas clínicas con diferentes preparaciones del *Aloe vera*, ya sea en gel liofilizado o en extracto puro, para evaluar si en efecto el contenido de antraquinonas es el principal irritante de la piel y si esta irritación se da por la mezcla con otros compuestos propios del *Aloe vera*, con los excipientes u otros productos comerciales, para así garantizar la seguridad del uso tópico de la planta como despigmentante.

Según la guía metodológica para la investigación del desarrollo de un fitomedicamento de Hernández (2017), basada en la FDA (Food and Drug Administration) y la EMA (European Medicines Agency), existen 4 etapas fundamentales para tener en cuenta en el desarrollo de un estudio clínico. La primera es la determinación de la primera dosis en humanos, donde se determina la dosis que no presenta efectos adversos NOAEL (Non-Observed Adverse effects Levels) a través de estudios en animales y se convierte a dosis equivalentes en humanos, asumiendo un peso corporal promedio de 60 kg, utilizando una guía de dosis en miligramos sobre peso corporal en kilogramos (mg/kg) para diferentes especies animales. Posteriormente se escoge un valor de factor de seguridad o incertidumbre entre 10 y 100, para tener en cuenta la intervariabilidad individual y se divide este valor por la dosis equivalente en humanos. En la segunda etapa están los estudios adaptativos, los cuales permiten disminuir tiempo y costos de investigación por medio de sus diseños experimentales sin alterar la calidad y confiabilidad de los resultados; estos pueden tener un diseño con varios grupos y varias fases (MAMS), los cuales son más rentables y permiten evaluar simultáneamente diferentes

tratamientos con varias fases; también pueden tener un diseño óptimo de fase II (exploratoria) y III (confirmatoria), donde se usan tres tratamientos y se comparan a lo largo de las dos fases para descartar el tratamiento menos eficaz; y estos se realizan de acuerdo a la estrategia de investigación clínica planteada por los investigadores. En tercer lugar, se encuentran los diseños experimentales que requieren del uso de placebos como método comparativo, los cuales exigen una metodología de investigación que justifique su uso, ya que hay situaciones puntuales en las que no se pueden realizar por no garantizar un trato ético y seguro hacia los pacientes. Por último se encuentra la aplicabilidad metodológica a estudios clínicos en fitomedicamentos, en la cual se establecen cuatro tipos de productos, según las propiedades del producto natural en el que se basan, a los que se aplica la metodología de investigación para fitomedicamentos, estos son: naturales de uso tradicional para tratar afecciones agudas o leves, suplementos dietarios, preparaciones magistrales o semi-industriales para tratar afecciones agudas o leves y aquellos que tienen una terminación industrial, tratan afecciones agudas o crónicas y son considerados un nuevo fitomedicamento. Considerando esta información, se recomienda tener en cuenta las metodologías de la guía de Hernández (2010), de WHO y de la FDA para realizar los estudios clínicos de eficiencia y toxicidad que se requieran hacer para validar y elaborar productos fitoterapéuticos despigmentantes de *Aloe vera* en Colombia.

Conclusiones

El *Aloe vera* es un potencial agente despigmentante que, a pesar de tener numerosos estudios sobre su eficacia en el tratamiento de la hiperpigmentación, no posee información exacta sobre posología, toxicología y seguridad en humanos. Colombia, posee características topográficas y climatológicas ideales para cultivar *Aloe vera* y aunque su producción y exportación se han incrementado en los últimos años, la comercialización de productos, con base en esta planta, aún consisten principalmente en material importado, por lo cual sería fundamental estimular emprendimientos que procesen y refinen el aloe para facilitar el acceso a su materia prima. Para la elaboración de productos fitoterapéuticos, es necesario cumplir con los requerimientos del decreto 1156 de 2018 del Ministerio de Salud y Protección Social, en el cual se reglamenta el régimen de registro sanitario de productos fitoterapéuticos, y con los requerimientos del INVIMA para incluir el efecto despigmentante del *Aloe vera* en el “*Listado de Plantas Medicinales Aceptadas con Fines Terapéuticos*”. Así mismo, sería importante continuar con la reestructuración de la cadena de cultivo y procesamiento para estandarizar la calidad de la producción, disminuir la pérdida de material por mal manejo y a su vez, tener en cuenta las condiciones que pueden influir en los niveles de inhibición de la enzima tirosinasa y por lo tanto en el efecto despigmentante, como la pureza del extracto, las condiciones de cultivo, época de cosecha y el tratamiento del material vegetal.

Agradecimientos

Agradezco a mis padres Nicanor y Mercedes por su apoyo incondicional durante este proceso, al INVIMA por su asesoría, a mí evaluador Geison M. Costa por hacer una evaluación crítica de mi trabajo y especialmente a mi director de tesis y docente Néstor García, por su paciencia y compromiso en la orientación y dirección de este trabajo.

Bibliografía

- Ali S. A., Galgut J. M. & Choudhary R. K. (2012). On The Novel Action of Melanolysis by a Leaf Extract of Aloe vera and Its Active Ingredient Aloin, Potent Skin Depigmenting Agents. *Planta medica*, 78, 767–771. doi: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1298406>
- Aller M. A., Corcuera M. T., Gómez F., Casado I., Nava M. P., Angulo A.,...Alonso M. J. (2004). *Alteraciones en mucosa y vasculatura intestinal en un modelo experimental de hipertensión portal*. Recuperado de: [https://conganat.uninet.edu/6CVHAP/autores/trabajos/T170/index.html#:~:text=La%20hiperplasia%20de%20c%C3%A9lulas%20caliciformes,pulmonar%20obstructiva%20cr%C3%B3nica%20\(5\)](https://conganat.uninet.edu/6CVHAP/autores/trabajos/T170/index.html#:~:text=La%20hiperplasia%20de%20c%C3%A9lulas%20caliciformes,pulmonar%20obstructiva%20cr%C3%B3nica%20(5)).
- Añibarro M. (2019). *Aloe vera (Aloe barbadensis Mill.): aspectos químicos y bioactivos y potencial para desarrollo de extractos ricos en aloesina*. Recuperado de: <https://bibliotecadigital.ipb.pt/handle/10198/19530>
- Añibarro M., Pinela J., Barros L., Ciric A., Silva S., Coelho E.,...Ferreira I. (2019). Compositional Features and Bioactive Properties of Aloe vera Leaf (Fillet, Mucilage, and Rind) and Flower. *Antioxidants*, 8(444), 1-21. doi:10.3390/antiox8100444
- Arruda E. (2004). Pruebas diagnósticas en alergia y su utilidad clínica. *Revista Médica Herediana*, 15(2), 113-117.
- Bertran P. (2020). *Las 3 capas de la piel: funciones, anatomía y características*. [Figura]. Recuperado de: <https://medicoplus.com/dermatologia/capas-piel>
- Bonilla M. J. & Jiménez L. G. (2016). Potencial industrial del Aloe vera. *Revista Cubana de Farmacia*, 50(1), 139-150. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152016000100013&lng=es&tlng=es

- Boudreau, M. D & Beland, F. (2006). An evaluation of the biological and toxicological properties of *Aloe barbadensis* (Miller) *Aloe vera*. *Journal of Environmental Science and Health*, 24(1),103-154. doi: 10.1080/10590500600614303
- Boudreau, M. D., Mellick P. W., Olson G. R., Felton R. P., Thorn B. T. & Beland F. A. (2013). Clear Evidence of Carcinogenic Activity by a Whole-Leaf Extract of *Aloe barbadensis* Miller (*Aloe vera*) in F344/N Rats. *Toxicological sciences*, 131(1), 26–39. doi: 10.1093/toxsci/kfs275
- Brenner M. & Hearing V. J. (2008). Modifying skin pigmentation – approaches through intrinsic biochemistry and exogenous agents. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*, 5(2), 189–199. doi: 10.1016/j.ddmec.2008.02.001.
- Choi S., Park Y. I., Lee S. K., Kim J.-E. & Chung M. H. (2002). Aloesin inhibits hyperpigmentation induced by UV radiation. *Clinical and experimental dermatology*, 27, 513–515.
- Colombialoe. (2007). *Caracterización del gremio sabilero colombiano* (informe 2). Recuperado del sitio de internet de Cadena productiva sábila Colombia: <https://sites.google.com/site/cadenaproductivasabilacolombia/>
- Colombialoe. (2010). *Caracterización del gremio sabilero colombiano* (informe 3). Recuperado del sitio de internet de Cadena productiva sábila Colombia: <https://sites.google.com/site/cadenaproductivasabilacolombia/>
- Cosmetic Ingredient Review Expert Panel (CIR). (2007). Final report on the safety assessment of *Aloe andongensis* extract, *Aloe andongensis* leaf juice, *Aloe arborescens* leaf extract, *Aloe arborescens* leaf juice, *Aloe arborescens* leaf protoplasts, *Aloe barbadensis* flower extract, *Aloe barbadensis* leaf, *Aloe barbadensis* leaf extract, *Aloe barbadensis* leaf juice, *Aloe barbadensis* leaf polysaccharides, *Aloe barbadensis* leaf water, *Aloe ferox* leaf extract, *Aloe ferox* leaf juice, and *Aloe ferox* leaf juice extract. *International Journal of Toxicology*, 26(2), 1–50.
- Cui R., Widlund H. R., Feige E., Lin J. Y., Wilensky D. L., Igras V. E.,...Fisher D. E. (2007). Central role of p53 in the suntan response and pathologic hyperpigmentation. *Cell*, 128(5), 853–864. doi: 10.1016/j.cell.2006.12.045
- DANE. (2018). *Encuesta anual manufacturera (EAM)*. Recuperado de: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/industria/encuesta-anual-manufacturera-enam>

Decreto 1156 de 2018 [Ministerio de salud y protección social]. Por el cual se reglamenta el régimen de registro sanitario de productos fitoterapéuticos y se dictan otras disposiciones. 6 de julio de 2018. Recuperado de: <http://es.presidencia.gov.co/normativa/normativa/DECRETO%201156%20DEL%2006%20DE%20JULIO%20DE%202018.pdf>

Díaz J. A. & Ávila L. M. (2002). *Sondeo del mercado mundial de sábila (Aloe vera)*. Instituto de Investigación de Recursos Biológicos Alexander von Humboldt. Recuperado del sitio de internet de Agrosavia, Corporación colombiana de investigación agropecuaria: <https://repository.agrosavia.co/handle/20.500.12324/13259>.

Domínguez R.N., Arzate I., Chanona J. J., Welti J. S., Alvarado J. S., Calderón G.,...Gutiérrez G. F. (2012). El gel de *Aloe vera*: estructura, composición química, procesamiento, actividad biológica e importancia en la industria farmacéutica y alimentaria. *Revista Mexicana de Ingeniería Química*, 11(1), 23-43.

Dutta S. & Masakapalli S.K. (2013). Mushroom tyrosinase inhibition activity of Aloe vera L. gel from different germplasms. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 11(6), 616–620.

El-Shemy H. A., Aboul-Soud M. A., Nassr-Allah A. A., Aboul-Enein K. M., Kabash A. & Yagi A. (2010). Antitumor Properties and Modulation of Antioxidant Enzymes' Activity by Aloe vera Leaf Active Principles Isolated via Supercritical Carbon Dioxide Extraction. *Current Medicinal Chemistry*, 17, 129-138.

Espinosa M. T., Rojas M. P., Bernal M. L., Araque A., Vélez M. & López J. M. (2006). *Manual de agentes carcinógenos de los grupos 1 y 2a de la IARC, de interés ocupacional para Colombia*. Recuperado del sitio de internet del Ministerio de salud, biblioteca digital: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INCA/Manual-agentes-carcinogenos-2006.pdf>

Ernst E. (2000). Adverse effects of herbal drugs in dermatology. *British Journal of Dermatology*, 143, 923-929.

FDA. *Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, Sección g*. Recuperado de: <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-labeling-claims/cosmeceutical>

Ferreira M., Teixeira M., Silva E. & Selores M. (2007). Allergic contact dermatitis to Aloe vera. *Contact Dermatitis*, 57(4), 278–279.

- Fulton J. (1990). The Stimulation of Postdermabrasion Wound Healing with Stabilized Aloe Vera Gel-Polyethylene Oxide Dressing. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*, 16, 460-467.
- Granados W. & Ramos R. (2018). *Cadena de la sábila: Indicadores e Instrumentos*. Recuperado del sitio de internet de Minagricultura: <https://sioc.minagricultura.gov.co/Sabila/Documentos/2018-09-30%20Cifras%20Sectoriales.pdf>
- Grundmann O. (2012). Aloe Vera Gel Research Review: An overview of its clinical uses and proposed mechanisms of action. *Natural Medicine Journal*, 4(9). Recuperado de: <https://www.naturalmedicinejournal.com/journal/2012-09/aloe-vera-gel-research-review>
- Guo X. & Mei N. (2016). Aloe vera: A review of toxicity and adverse clinical effects. *Journal of Environmental Science and Health Part C Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews*, 34(2), 77–96. doi: 10.1080/10590501.2016.1166826.
- Gupta V. & Malhotra S. (2012). Pharmacological attribute of Aloe vera: Revalidation through experimental and clinical studies. *AYU journal*, 33(2), 193-196. doi: 10.4103/0974-8520.105237
- Hae G., Jo J., Kim S. & Kim J. (2019). Tyrosinase Inhibitors from Natural Source as Skin-Whitening Agents and the Application of Edible Insects: A Mini Review. *International Journal of Clinical Nutrition & Dietetics*, 5(141). doi: <https://doi.org/10.15344/2456-8171/2019/141>. Recuperado de: <https://www.graphyonline.com/archives/IJCND/2019/IJCND-141/>
- Hernández, A. I. (2017). *Guía metodológica para la investigación del desarrollo de un fitomedicamento*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.
- Hollinger J. C., Angra K. & Halder R. M. (2018). Are Natural Ingredients Effective in the Management of Hyperpigmentation? A Systematic Review. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 1(2), 28–37.
- INVIMA. *Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos*. Misión. Recuperado de: <https://www.invima.gov.co/en/web/guest/quienes-somos>
- Iozumi, K., Hoganson, G. E., Pennella, R., Everett, M. A., & Fuller, B. B. (1993). Role of Tyrosinase as the Determinant of Pigmentation in Cultured Human Melanocytes. *Journal of Investigative Dermatology*, 100(6), 806–811. doi: 10.1111/1523-1747.ep12476630

- Jiménez H. & Malagón L. J. (2016). *Aloe vera Investigación fitopatológica del cultivo*. Recuperado de: https://repositorio.sena.edu.co/bitstream/11404/3588/1/aloe_vera.pdf
- Jin Y. H., Lee S. J., Chung M. H., Park J. H., Park Y. I., Cho T. H & Lee S. k. (1999). Aloesin and Arbutin Inhibit Tyrosinase Activity in a Synergistic Manner via a Different Action Mechanism. *Biochemistry & Cell Biology*. 22(3), 232-236.
- Jones K., Hughes J., Hongn M., Jia Q. & Orndorff S. (2002). Modulation of Melanogenesis by Aloesin: A Competitive Inhibitor of Tyrosinase. *Pigment cell research*, 15, 335–340. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0749.2002.02014.x>
- Kim J. H., Yoon J. Y., Yang S. Y., Choi S. K., Kwon S. Y., Cho I. S.,...Choi G. S. (2017). Tyrosinase inhibitory components from Aloe vera and their antiviral activity. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. 32(1), 78–83. doi: 10.1080/14756366.2016.1235568
- Kumar S., Yadav A., Yadav M. & Parkash J. (2017). Effect of climate change on phytochemical diversity, total phenolic content and in vitro antioxidant activity of Aloe vera (L.) Burm.f. *BioMed Central Research*, 10(60). 1-12. doi 10.1186/s13104-017-2385-3
- Kwack S. J., Kim K. B. & Lee B. M. (2009). Estimation of tolerable upper intake level (UL) of active Aloe. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 72(21-22), 1455–1462. doi: 10.1080/15287390903212931.
- Lanzaloe. (2019). *Extracción y estabilización en frío del jugo de Aloe vera*. España. Recuperado de: <https://www.lanzaloe.com/es/blog/extraccion-y-estabilizacion-en-frio-del-jugo-de-aloe-vera.html>
- Lee C. K., Han S. S., Mo Y. K., Kim R. S., Chung M. H., Park Y. I.,...Kim Y. S. (1997). Prevention of ultraviolet radiation-induced suppression of accessory cell function of Langerhans cells by Aloe vera gel components. *Immunopharmacology*, 37, 153–162.
- Lozano L. A., Muvdi C. & Mejía L. D. (2011). Estabilización del gel de aloe Barbadensis Miller y disminución de su concentración por adsorción en columna con carbón activado. *Revista ION*, 24(1), 61-67.
- Maranduca M. A., Branisteanu D., Serban D. N., Branisteanu D. C., Stoleriu G., Manolache N. & Serban I. L. (2019). Synthesis and physiological implications of melanic pigments. *Oncology letters*, 17, 4183-4187. doi: 10.3892/ol.2019.10071

- Martín A. I., Montano E., Armela E., Vara L. & Caballero A. (2013). Nota clínica: Urticaria por contacto de Aloe vera. *Revista de Pediatría de Atención Primaria*, 15, 239-244.
- Mapunya M. B., Nikolova R. V. & Lall N. (2012). Melanogenesis and Antityrosinase Activity of Selected South African Plants. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-6. doi: 10.1155/2012/374017
- Medina F. E. (2016). *Estructura de costos para la producción de sábila en Cundinamarca*. Universidad de La Salle, Bogotá, Colombia. Recuperado de: https://ciencia.lasalle.edu.co/administracion_agronegocios/146
- Montaudié, H., Bertolotto, C., Ballotti, R., & Passeron, T. (2014). Fisiología del sistema pigmentario. Melanogénesis. *EMC - Dermatología*, 48(1), 1–11. doi: 10.1016/s1761-2896(14)66800-x
- Morales J. C. (2010). *Plan integral para la comercialización de Aloe vera en Colombia*. Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.
- Morrow, Rapaport M. J. & Strick R. A. (1980). Hypersensitivity to Aloe. *Archives of Dermatology*, (116), 1064-1065.
- NIH. (2020). *Exámenes de detección del cáncer de piel (PDQ®) - Versión para pacientes*. Instituto nacional del cáncer: institutos nacionales de la salud de EE. UU. Recuperado de: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/piel/paciente/deteccion-piel-pdq>
- Nohynek G. J., Antignac E., Re T. & Toutain H. (2010). Safety assessment of personal care products/cosmetics and their ingredients. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 243, 239–259. doi: 10.1016/j.taap.2009.12.001
- OpenStax College. (2013). *Biology*. Recuperado de: https://cnx.org/contents/GFy_h8cu@9.85:MnC6GuJi@7/Enzymes
- Parvez, S., Kang, M., Chung, H.-S., & Bae, H. (2007). Naturally occurring tyrosinase inhibitors: mechanism and applications in skin health, cosmetics and agriculture industries. *Phytotherapy Research*, 21(9), 805–816. doi: 10.1002/ptr.2184
- Patiño M. J. (2016). *Identificación del nivel de industrialización del aloe vera en Colombia*. Universidad de La Salle, Bogotá, Colombia. Recuperado de: https://ciencia.lasalle.edu.co/administracion_agronegocios/157

- Qian W., Liu W., Zhu D., Cao Y., Tang A., Gong G & Su H. (2020). Natural skin-whitening compounds for the treatment of melanogenesis (Review). *Experimental and therapeutic medicine*, 20, 173-185. doi: 10.3892/etm.2020.8687
- Radha M. H. & Laxmipriya N. P. (2015). Evaluation of biological properties and clinical effectiveness of Aloe vera: A systematic review. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 5, 21-26. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcme.2014.10.006>
- Rahmani A., Aldebasi Y., Srikar S., Khan A. & Aly S. (2015). Aloe vera: Potential candidate in health management via modulation of biological activities. *Pharmacognosy Reviews*, 9(18), 120 – 126. doi: 10.4103/0973-7847.162118
- Rivero R., Rodríguez E. A., Menendez R., Fernández J. A., Alonso G. & Gonzales M. L. (2002). Obtención y caracterización de un extracto de Aloe vera L. con actividad antiviral. *Planta médica*, 7(1), 32-38.
- Rodrigues D., Viotto A. C., Checchia R., Gomide A., Severino D., Itri R., Baptista M. S. & Martinsa W. K. (2016). Mechanism of Aloe Vera extract protection against UVA: shelter of lysosomal membrane avoids photodamage. *Photochemical & Photobiological Sciences*. 5(3), 334-50. doi: 10.1039/c5pp00409h
- Rodríguez M. P., Brizuela A., Muñoz A., Lara A. & Sáenz A. M. (2011). Queratinización: Fisiología cutánea. *Dermatología Venezuela*, 49(3), 7-11.
- Sarkar R., Arora P. & Garg K. V. (2013). Cosmeceuticals for Hyperpigmentation: What is Available?. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 6(1), 4-11. doi: 10.4103/0974-2077.110089
- Short J., Ehrlich A. & Dodds K. (2014). Aloe vera gel as a culprit of allergic contact dermatitis: A case report. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(5), AB67, doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.278
- Smit N., Vicanova J. & Pavel S. (2009). The Hunt for Natural Skin Whitening Agents. *International Journal of Molecular Sciences*, 10, 5326-5349. doi: 10.3390/ijms10125326
- Steenkamp V. & Stewart M. J. (2007). Medicinal Applications and Toxicological Activities of Aloe Products. *Pharmaceutical Biology*. 45(5), 411–420.
- Strickland, F. M., Muller, H. K., Stephens, L. C., Bucana, C. D., Donawho, C. K., Sun, Y., & Pelley, R. P. (2007). Induction of Primary Cutaneous Melanomas in C3H Mice by Combined

Treatment with Ultraviolet Radiation, Ethanol and Aloe Emodin. *Photochemistry and Photobiology*, 72(3), 407–414. doi: 10.1562/0031-8655(2000)0720407iopcmi2.0.co2

Surjushe A., Vasani R. & Saple D. G. (2008) Aloe vera: A short review. *Indian Journal of Dermatology*, 53(4), 163-166.

Swinney D. C. (2011). Molecular Mechanism of Action (MMoA) in Drug Discovery. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 46, 301-317. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386009-5.00009-6>

Syed T. A., Ahmad S. A., Holt A. H., Ahmad S. A., Ahmad S. H. & Afzal M. (1996). Management of psoriasis with Aloe Vera extract in a hydrophilic cream: a placebo-controlled, double-blind study. *Tropical Medicine and International Health*, 1(4), 505-509.

Syed T. A., Cheema K. M., Ahmad S. A. & Hull A. H. (1996). Aloe vera extract 0.5% in hydrophilic cream versus Aloe vera gel for the management of genital herpes in males. A placebo-controlled, doubleblind, comparative study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 294-295. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.1996.tb00591.x>

The plant List. (2013). *Aloe vera (L.) Burm.f.* Recuperado de: <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/kew-298116>

Tolleson W. H. (2005). Human Melanocyte Biology, Toxicology, and Pathology. *Journal of Environmental Science and Health, Part C: Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews*, 23(2), 105-161. doi: 10.1080/10590500500234970

Urán M. E. & Cano L. E. (2008). Melanina: implicaciones en la patogénesis de algunas enfermedades y su capacidad de evadir la respuesta inmune del hospedero. *Asociación Colombiana de Infectología*, 12(2), 357-377.

Urrutia G. & Bonfill X. (2010). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina clínica*, 135(11), 507-511.

Vargas I. L. & Nazarit M. N. (2019). *Caracterización del manejo agronómico del cultivo de sábila (Aloe barbadensis M.) en el municipio de Paz de Aripоро del departamento de Casanare.*

Universidad Nacional Abierta y a Distancia UNAD, Bogotá, Colombia. Recuperado de:
<https://repository.unad.edu.co/handle/10596/26922>

Varga, E.-M., Bublin, M., Eber, E., & Breiteneder, H. (2014). Anaphylaxis to topical Aloe vera in a birch pollen allergic child. *Clinical and Translational Allergy*, 4(2), P45. doi:10.1186/2045-7022-4-s2-p45

Vogler B. K. & Ernst E. (1999). Aloe vera: a systematic review of its clinical effectiveness. *British Journal of General Practice*, 49, 823-828.

Wang Z., Li X., Yang Z., He X., Tu J. & Zhang T. (2008). Effects of aloesin on melanogenesis in pigmented skin equivalents. *International Journal of Cosmetic Science*, 30, 121–130.

WebMD. (2005-2020). *Aloe vera-Lidocaine Gel Side Effects by Likelihood and Severity*. Recuperado de: <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-18008/lidocaine-aloe-vera-topical/details/list-sideeffects>

Wenyuan Z. & Jie G. (2008). The use of botanical extracts as Topical Skin-Lightening Agents for the Improvement of Skin Pigmentation Disorders. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 13, 20–24. doi:10.1038/jidsymp.2008.8

WHO - World Health Organization. (1992). *Pautas para la evaluación de medicamentos herbarios*. Recuperado de:
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/61330/WHO_TRM_91.4_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

WHO - World Health Organization. (1999). *Monographs on selected medicinal plants*, Volumen 1. Recuperado de:
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42052/9241545178.pdf;jsessionid=3DB7664FAD0A04AFB049B10F10896495?sequence=1>

WHO - World Health Organization. (2002). *Pautas generales para las metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional*. Recuperado de:
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/67719>

Williams M. S., Burk M., Loprinzi C. L., Hill M., Schomberg P. J., Nearhood K.,... Eggleston W. (1996). Phase III double-blind evaluation of an aloe vera gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity. *International Journal Radiation Oncology, Biology, Physics*, 36(2), 345-349.

Yagi A., Kanbara T., & Morinobut N. (1986). Inhibition of Mushroom-Tyrosinase by Aloe Extract.
Planta medica, 515-517.