

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO SOBRE LA PIRITONA DE ZINC COMO

AGENTE ANTICASPA

TRABAJO MONOGRAFICO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

SILVIA NARANJO ROSALES

1 9 8 3



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

O B J E T I V O S

El presente trabajo está pretendiendo hacer un análisis de los diversos materiales que se utilizan en combatir la caspa y su efecto comparativo con la piritiona de zinc, para poder evaluar y sugerir lo más -- adecuado para las personas que sufran este tipo de problema.

I N T R O D U C C I O N

El cabello ha sido y será una de las preocupaciones estéticas - del individuo; en el hombre, la preocupación mayor es la calvicie, en la mujer el cabello representa un atributo de belleza.

Sin embargo, el cabello no sólo tiene importancia estética: aún continúa prestando cierta protección, como lo hacen las cejas y pestañas, actúa como amortiguador contra golpes, protege contra el calentamiento o enfriamiento excesivo de la cabeza y además actúa de alarma sensorial.

El cabello necesita de ciertos cuidados cosméticos, de higiene y alimentación adecuada para mantenerse sano.

Puede presentar, por diversas causas, alteraciones en su estructura. Se ha encontrado que los traumatismos mecánicos son a veces la causa de estas alteraciones, tal como el cepillado excesivo, el rascado in--tenso, el abuso de tintes, productos ondulantes, lavados alcalinos, hábitos posturales y otros.

Uno de los problemas que con frecuencia se presenta, tanto en - hombres como en mujeres, es la caspa. Aunque el mayor problema es elegir - el tratamiento adecuado, debido a que la mayoría de las personas que tienen caspa encuentran una confusión entre si su causa es por resequedad o exceso de grasitud en su piel cabelluda y prueban cualquier champú anti-caspa que hay en el mercado, no siempre obtienen buenos resultados, ya - sea porque el champú no era el adecuado para su tipo de caspa o bien por que el uso del champú se prolongó demasiado y ocasionó otros problemas - en su piel cabelluda.

Un agente anticáspa de actualidad, piritiona de cinc⁺, se encuentra en el mercado proporcionando algunas ventajas con respecto a los otros productos también existentes en el mercado y de uso muy común.

+ La Academia Española autoriza la escritura de muchas palabras indistintamente con c y z, y así se escribe: cinc o zinc.

CAPITULO I

EL CABELLO

Durante el desarrollo embrionario se produce la invaginación de la epidermis sobre la dermis, la cual va a formar cordones celulares o folículos pilosos, cuyas paredes son, desde luego epidérmicas.

La porción más profunda del folículo piloso forma un acúmulo - de células, matriz germinativa, que recubre en forma de capuchón un mamelón de tejido dérmico, la papila, la cual nutrirá al pelo.

El pelo se forma por la proliferación de las células de la matriz germinativa, las cuales van siendo empujadas gradualmente hacia afuera y se van queratinizando al alejarse de su fuente nutritiva.

A nivel del tercio superior del folículo piloso desemboca el - conducto de las glándulas sebáceas, estas glándulas segregan sebo que -- proporciona a la piel una cubierta de grasa.

En la mitad del folículo piloso se encuentran insertados un -- haz de fibras musculares lisas, que constituyen el músculo erector del - pelo; el músculo, con la piel y el folículo, forman los tres lados de un triángulo en cuya área queda las glándulas sebáceas.

Estas fibras musculares están inervadas por el sistema nervioso simpático, cuando un excitante efector entra en acción, la contracción -- del músculo erector dá lugar a la elevación de el pelo correspondiente - (pelos de punta) y a la aparición de hoyuelos superficiales. lo que se -- llama "carne de gallina": al mismo tiempo se desprende sebo de la glándula sebácea.

Cada pelo está formado por dos partes; la parte profunda, o raíz que está introducida en el folículo piloso y compuesta por células vivas no queratinizadas y con núcleo. Y la parte superior libre, llamada tallo, formado por tres capas que se distinguen en un corte transversal.

La zona central o médula, zona media o corteza y la zona periférica llamada cutícula.

Del centro de la papila, se origina la médula, la cual forman células que pueden tener pigmento.

La corteza forma el cuerpo del cabello rodeando a la médula y contiene el pigmento melanina, que dará color al cabello. La cutícula es la capa externa del tallo y rodea a la corteza: está formada por células córneas, sin núcleo, translúcidas sin pigmento, colocadas en forma de escamas.

Se admite que el cabello está formado por moléculas alargadas, colocadas en el sentido de la fibra, (Queratina), dichas moléculas están unidas entre sí por "puentes" que les dan su cohesión y solidez. Estos puentes salinos y puentes disulfúricos son resultantes de la condensación de dos moléculas de cistina, pertenecientes a dos cadenas diferentes con átomos de azufre.

Estos puentes disulfúricos son el punto débil de la molécula de Queratina.

Hay dos tipos de Queratina, la blanda que forma la capa córnea y la médula del pelo y la dura que se localiza en las uñas y en la corteza del pelo.

CAPITULO II

EL PROBLEMA DE LA CASPA

La estimulación androgénica que se produce en hombres y mujeres en la pubertad, causa un aumento de tamaño de las insignificantes glándulas sebáceas y un aumento considerable simultáneo de la secreción del sebo, dando como resultado la típica piel grasosa del adolescente.

Este aumento de secreción sebácea es lo que se conoce como -- seborrea; en el cuero cabelludo se hace notable debido a que es una zona rica en glándulas sebáceas.

Generalmente la seborrea pura no permanece como tal por largo tiempo en el cuero cabelludo y suele verse acompañada por descamación -- (I), lo que se conoce como caspa.

El proceso puede complicarse dando lugar a reacciones inflamatorias con enrojecimientos, e incurrir en una dermatitis seborreica. Otro nombre con el que se le conoce a la caspa es el de pitiriasis, (del gr.- pityron, salvado) y es el nombre de varias afecciones cutáneas caracterizadas por escamación.

Pitiriasis simple, P. capitis, P. vulgar y P. seca, son nominaciones que se refieren al mismo proceso de descamación, la Caspa.

Se conocen dos tipos de Caspa:

- a) Caspa seca, se caracteriza por escamas secas pulverulentas, que se desprenden con facilidad al rascarse o menear el ca bello y caen sobre los hombros.
- b) Caspa oleosa, la caspa oleosa hace que los cabellos se vuelvan untuosos y que desprendan mal olor; las escamas apare--

cen adheridas al cabello, con apariencia húmeda.

Sin embargo, algunos autores opinan que, aunque a veces el aspecto de la piel cabelluda es de resequeidad, la caspa fundamentalmente es oleosa; esto se puede comprobar, si se comprimen las escamas entre dos hojas de papel de seda, dejarán una marca aceitosa característica; así mismo, si se deja el cabello sin lavar, se puede observar la hipersecreción grasa, que se ve al levantar las escamas.

Lo cierto es que la caspa en algunos casos es muy escamosa y con poca grasa o, por el contrario, es de apariencia muy grasosa y poco descamante. Estos aspectos confunden con frecuencia a los pacientes, sobre el exceso o falta de grasa de su piel cabelluda.

Se ha visto que, en ocasiones, se pasa de la caspa seca a la caspa oleosa; es decir, al inicio del proceso, las escamas aparecen sueltas, luego van haciéndose más espesas, blandas y de apariencia más grasienta. Hay quienes afirman que en los niños la caspa aparece en forma seca, persistiendo así hasta después de la pubertad.

El proceso comienza en forma leve, evolucionando por la falta de aseo, formando masas de escamas grasientas que llegan a formar las escamo-costras.

Se ha visto que la caspa puede persistir durante meses y hasta más de un año; si es así, el padecimiento puede complicarse y caer en una dermatitis seborreica. Esta dermatitis viene siendo una forma severa de la caspa, que aparece generalmente con eritema y escamas amarillentas.

En la literatura médica, la caspa es considerada como "un estado de la piel cabelluda" y no como una enfermedad; aún a la dermatitis seborreica puede considerársele así, pero sí se le permite avanzar, fácilmente se puede complicar, especialmente si el tratamiento es inadecuado, llegándose a eczematizar y a presentar aparición de vesículas.

La dermatitis seborreica que aparece en los recién nacidos, se le conoce como dermatitis seborreica infantil; con frecuencia se ha notado que aparece entre la segunda semana y décima semana de vida. -- Beare y Rook (1968), consideran que coincide con el período de actividad post-natal de las glándulas sebáceas.

Es una afección eritemato-escamosa, que no presenta pápulas ni vesículas; se forman placas que están cubiertas por escamas amarillentas, especialmente en el cuero cabelludo y, en ocasiones, se afecta también las cejas y pliegues naturales de la piel. Presenta características en común con la dermatitis seborreica del adulto, pero parece ser que hay ausencia de seborrea y presencia de lesiones foliculares.

Posiblemente sea causada por un defecto del metabolismo todavía desconocido; además, se ha observado que, aún sin tratamiento en -- la mayoría de los casos, la afección cura espontáneamente en un lapso -- de tres a cuatro semanas, raramente dura dos meses o más.

En ocasiones la descamación del cuero cabelludo no es debido a la caspa, sino que forma parte del cuadro de otras enfermedades cutáneas, tal como la psoriasis, tiña versicolor, ictiosis y la neurodermatitis. Puede suceder que al inicio de cada una de estas enfermedades, -- haya una ligera confusión por parte del paciente pensando que se trate de caspa, pero al revisarse cuidadosamente los síntomas y las escamas, -- se encontrará el diagnóstico.

La psoriasis es una enfermedad papuloescamosa que suele aparecer en uñas, codos, rodillas y cuero cabelludo principalmente, es de crecimiento epidérmico y refleja un grado muy elevado de transformación de células epiteliales, habiendo una acumulación de células inmaduras -- en el estrato córneo.

La tiña versicolor es singular de parasitismo micótico, fá-- cil de diagnosticar y su localización está íntimamente ligada con las -- glándulas sebáceas; no se presenta en áreas sin glándulas tales como --

antebrazos, manos y piernas. La piel cabelluda rica en glándulas sebáceas, no se libra de esta enfermedad.

La ictiosis se caracteriza por una gran sequedad de la piel y por la continua formación de escamas; el aspecto de la piel es seco y harinoso, en el cuero cabelludo presenta la descamación de tipo pitiriaco, las uñas están secas y frágiles.

La neurodermatitis suele ser lesión única en la parte posterior del cuero cabelludo o alrededor de las orejas, presentando exco^raciones.

Conviene ahora definir cuidadosamente los síntomas de la caspa.

(1) Normalmente las células muertas, secas y sin núcleo del estrato córneo, se desvinculan y desprenden en forma continua e insensible, restituyéndose por las nuevas células que se originan a partir de las germinativas o basales; en circunstancias anormales patológicas, este desprendi^miento de células córneas deja de ser insensible y se vuelve evidente, es lo que se conoce como descamación.

CAPITULO III

SINTOMAS

Las lesiones se localizan principalmente en el cuero cabelludo: pueden permanecer en forma ligera, o extenderse más allá de la zona de implantación del pelo, especialmente en la región frontal y temporal y pueden variar desde la simple descamación furfurácea, hasta la formación de placas eritemato-escamosas grasientas.

En el caso de la caspa seca, las escamas de tipo furfuráceo - abarcan, además del cuero cabelludo, las áreas retroauriculares y tienen predilección por las cejas y línea media del tórax anterior y posterior, pero no se presentan parecidas en otra parte del cuerpo: son escamas -- blanquecinas de forma oval, redondas o irregulares y están compuestas - por células córneas normales, encontrándose entre ellas un hongo saprofito, "Pitirosporon ovale".

Las escamas se encuentran secas, sueltas y acartonadas, de -- tal manera que al rascarse debido a la intensa picazón, se hace que ellas caigan: el aspecto del cabello es de sequedad, sin brillo y con prurito.

En la psoriasis, aunque las escamas son también secas, pueden diferenciarse por su color más bien plateado y no blanquecinas, como en la caspa.

Al pasar a la caspa oleosa, las escamas van haciéndose más -- espesas, blandas, algo grandes y sebosas, su localización es similar a la de la caspa seca. Van tomando un color blanco-amarillento, debido a la excesiva grasitud del cuero cabelludo.

Son más bien de forma irregular y se encuentran adheridas al cabello; llegan incluso a formar las escamo-costras y microscópicamente se ha notado que las forman células córneas paraqueratóticas, con masas de Pitirosporon y estafilococos blancos.

Al rascarse debido al prurito, el material se adhiere a las uñas, incluyendo pelo que se desprende al separar las costras los cabellos aparecen grasosos y con frecuencia el paciente presenta acné facial.

En ocasiones las costras del cuero cabelludo son tan gruesas y estratificadas que pueden simular una psoriasis, pero en ésta los pelos atraviesan nítidamente las escamas, la caspa, en cambio, al tirar el pelo se observa que se levantan las escamo-costras y éstas aparecen embebidas en serosidad. Además las uñas de "dedal", típicas en la psoriasis, no se presentan en la caspa.

Cuando se deja que el proceso evolucione, como ya se ha mencionado, las escamo-costras son más gruesas y de un color amarillento, adheridas a los cabellos, los cuales se muestran opacos; existe picazón, prurito, eritemas e inflamación.

La afección llega a extenderse a los pliegues de la nariz la caída de los cabellos se hace notable y es proporcional al grado de seborrea, debido a que el exceso de sebo tapa el canal de secreción de las glándulas sebáceas y la papila de los cabellos, que debe desarrollar los nuevos, se atrofia. Esta calvicie se le conoce como alopecia seborreica y no es permanente, a menos que ocurra una infección intensa que pueda destruir los folículos pilosos.

ETIOLOGIA

La simple descamación del cuero cabelludo puede ser causada - por alguna interferencia mecánica o química, como el rascado excesivo de la piel cabelluda, o el uso de materiales impropios como los jabones alcalinos, lociones alcohólicas y otros cosméticos y medicaciones tópicas que pueden destruir el estrato córneo.

Se han aceptado diversos factores etiológicos a la caspa.

- Infecciosos
- Endócrinos
- Dietéticos
- Ambientales
- Emocionales.

Las hipersecreciones de sudor y sebo, así como alguna anomalía en la queratinización, permiten el excesivo crecimiento de hongos y bacterias.

Se ha tratado de incriminar al *Pitirosporon ovale* como factor etiológico único de la caspa. Este organismo corresponde a un género de hongos tipo levadura, no productores de micelio, que necesita de grasa, ácidos grasos o glicerol para crecer continuamente, por lo que es identificado en zonas sebáceas.

Tiene reproducción vegetativa por gemación en los polos sobre base ancha.

Moore (1) reportó en su trabajo que había logrado producir efectos como los de la caspa, por inoculación del microorganismo en pacientes que no la padecía, obteniendo el cien por ciento de reacción positiva.

Este trabajo era una gran evidencia para aquellos que consideran que el *Pitirosporon ovale* es la causa única de la caspa.

Se han reportado casos de personas con el problema de la caspa en los cuales no aparece el microorganismo, sin embargo, el *Pitirosporon*

ovale es más frecuente y abundante en personas con caspa.

En realidad, aún no está bien definido si el P. ovale sea causa o consecuencia de la caspa.

En otro trabajo, un investigador (1) considera que el P. ovale ataca algunos materiales esenciales que actúen como protectores del cuero cabelludo y así causar la exfoliación.

La seborrea, en o antes de la pubertad, según Bogaert (8) sugiere influencia endócrina en el desarrollo del estado seborreico, con predominio en las hormonas masculinas.

Algunos autores mencionan que la seborrea aumenta cuando el organismo segrega excesiva progesterona o gran cantidad de hormonas masculinas, con relación a las hormonas femeninas, sobre todo en la menopausia. Por el contrario, disminuye cuando segrega mayor número de estrógenos.

Escalona P (6) indica que no sólo el desequilibrio hormonal sexual constituye el estado seborreico, sino que también disfuncionamientos en - relación con la hipófisis, la tiroides, las suprarrenales, lo mismo que con disturbios de los centros hipotalámicos.

Se ha notado que la alimentación con exceso de carbohidratos y - grasa perjudican a la caspa.

Sefton (1) notó que en un campamento japonés en Singapur, en 1942-45, los prisioneros de guerra presentaban una disminución en la cantidad - de la caspa; Sefton lo atribuyó a la escasez de grasas en la dieta.

Gordon S (2), asegura que la caspa se agrava en tiempo de frío, - probablemente a causa de la baja humedad ambiental hogareña y a que el individuo se asolea poco.

Se ha dicho también que en la caspa influyen la tensión emocional, incluso se establece que con frecuencia surgen exacerbaciones de la caspa cuando hay una relación con fatiga física y emocional, asociada con tensión crónica, pérdida de sueño y trabajo excesivo.

En el caso de la dermatitis seborreica, que aparece en los recién nacidos, se reportó un trabajo (Roche 1960), en el cual se observó - que la afección aparecía principalmente en niños alimentados con leche materna; se supuso que la causa estaba en relación con la carencia de la vitamina H (Biotina), pues la leche materna contiene sólo dos tercios de Biotina en comparación con la leche de vaca. Además se encontró mucho menos - Biotina en la leche materna de niños que sufrían de la afección, que en la leche de una madre normal. Sugirieron así la administración de Biotina en los niños afectados, obteniéndose buenos resultados.

CAPITULO IV

TRATAMIENTO

En relación con el tratamiento de la caspa, se han investigado numerosos compuestos que proporcionan un control completo de ésta; algunos de ellos han presentado alteraciones cutáneas, ya sea por su uso prolongado o por intolerancia individual, de tal manera que se obliga a interrumpir su uso, o disminuir la proporción de elementos activos. Por esta razón, se sigue buscando nuevos productos que no dañen la piel cabelluda ni el cabello, al combatir la caspa.

Hasta el presente se sabe que la caspa no es curable; sin embargo, se ha podido controlar por largo tiempo mediante el tratamiento adecuado y medidas escrupulosas de higiene del cabello y piel cabelluda.

Aunque la caspa se elimina al lavarse la cabeza, suele aparecer de nuevo en dos o tres días después: Aún cuando no se tiene cierta constancia en los tratamientos locales, vuelve la caspa a aparecer; por tanto, - hay que tener paciencia e incluso, cuando ha desaparecido la caspa, se debe continuar el tratamiento durante algún tiempo.

Existen en el mercado varios productos medicamentosos en forma -- de crema, champú, suspensión, que se utilizan para combatir la caspa. Los componentes más empleados en estas formulaciones son:

- Alquitrán de hulla
- Alantoína
- Cloroyodohidroquinoleína
- Azufre
- Acido salicílico
- Sulfuro de selenio
- Monoacetato de resorcinol

El alquitrán de hulla es el antiseborreico más común; generalmente no se encuentra solo en la formulación y con frecuencia se combina con la alantofna, debido a la acción sinérgica de sus funciones queratolítica y queratodispersiva.

Algunos autores comentan que la aplicación repetida y excesiva de este producto ocasiona una dermatitis reaccional en el cuero cabelludo; además el alquitrán de hulla, es un compuesto que puede determinar fotosensibilidad.

Por su acción fungicida y bactericida, la cloroyodohidroxiquinoleína, se agrega en ciertas formulaciones para combatir la caspa, con el inconveniente de manchar el pelo y la ropa.

El azufre y el ácido salicílico son agentes auxiliares en el tratamiento de la caspa y seborrea del cuero cabelludo, debido a la acción antiparasitaria del azufre y queratolítica del ácido salicílico. Aunque más bien estos agentes tienen un mayor uso en el tratamiento de la seborrea y acné facial, han dado buen resultado en el control de la caspa. Sin embargo, el uso prolongado de azufre tópico puede provocar una dermatitis por contacto.

Algunos dermatólogos consideran el ácido salicílico eficaz para combatir las escamas gruesas de la caspa y usan la aplicación en el cráneo, de ácido salicílico al 5% en aceite mineral caliente, con la aplicación de una toalla húmeda caliente que proporciona la oclusión por una hora; luego se quita mediante lavado con champú ordinario.

El ácido salicílico resulta muy irritante a la piel cabelluda de algunas personas.

Monoacetato de resorcinol es otro agente auxiliar en el tratamiento de la caspa: tiene propiedades queratolíticas, bactericidas, fungicidas y antipruríticas; además es de mayor tolerancia que el resorcinol y de acción más prolongada.

Otro compuesto importante y de uso muy común es el sulfuro de selenio que, pese a ser tóxico por vía gástrica o parenteral, ha mostrado un control completo de la caspa, suprimiendo la picazón desde las primeras apli

caciones.

El Sulfuro de selenio se absorbe poco por la piel normal, pero cuando el epitelio está inflamado o dañado, su absorción es un poco mayor y peligrosa. Es más bien útil en la caspa seca y no en la esteatoide, pero exagera la secreción sebácea, dando al cabello y cuero cabelludo una excesiva untuosidad. Se usa a menudo en el tratamiento de la tiña versicolor. Las formulaciones que lo contienen se presentan en forma de champú - y son consideradas para su uso en casos severos, más que en condiciones - generales.

Estos champús deben manejarse con sumo cuidado y evitarse por -- completo el contacto con los ojos, ya que si penetra puede provocar conjunctivitis química.

La literatura médica indica que el contacto duradero de sulfuro de selenio con la superficie cutánea puede originar quemaduras y dermatitis aguda por contacto; incluso puede producir una hipertrofia de las glándulas sebáceas y caída difusa del pelo.

Como se puede observar, es necesario en estas formulaciones el empleo de agentes queratolíticos, debido a que actúan principalmente fomentando la descamación del estrato córneo. El hongo habita en el estrato córneo, donde la queratina es su substrato. La epidermis se descama con facilidad y con ello se desprende el área invadida por los hongos, y las capas subyacentes se hacen más accesibles a los medicamentos.

CAPITULO V
PIRITONA DE ZINC

En los últimos años se ha investigado los fármacos a base de piridinetona y han demostrado un amplio espectro de actividad antimicrobiana "in vitro". Sin embargo, no todos resultan ser favorables para su uso humano: la piritona de sodio, por ejemplo, en solución acuosa penetra la piel de los conejos causando serios efectos tóxicos.

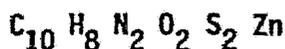
La piritona de zinc se ha empleado con eficacia y aparente seguridad en el control de la caspa y dermatitis seborreica del cuero cabelludo.

DESCRIPCION QUIMICA

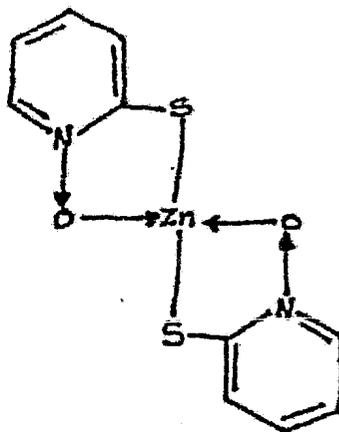
La piritona de zinc es un complejo quelatado con zinc: su nombre químico es zinc 2-piridinetiol-1-óxido, conocido también como bis-1-hidroxi-2-(1H)-piriditionato de zinc. Comúnmente se le llama omadina de zinc.

En el Chemical Abstracts Registry se encuentra bajo el nombre y número bis (1-hidroxi-2(1H)-piridinetionato-O,S)-(t-4)-zinc (13463-41-7) y en el CTFA Cosmetic Ingredient Dictionary, 2nd Ed, bajo el nombre de piritona de zinc.

ESTRUCTURA QUIMICA



peso molecular: 317.7



PROPIEDADES QUIMICAS

La piritona de zinc es un sólido cristalino blanco, con un ligero olor característico. Prácticamente insoluble en agua: muy ligeramente soluble en alcohol, ligeramente soluble en cloroformo, dimetil formamida y dimetil sulfóxido.

Su densidad media es de 2.087, en solución al 10% presenta un -- PH de 3.65.

La piritona de zinc no se hidroliza dentro de un PH de 6 a 9.5; arriba de un PH de 9.5 es convertida a piritona ionizada. Por debajo de - un PH de 6.0, la solubilidad de la piritona de zinc es muy baja y es alcanzada aproximadamente hasta un PH de 3.5; en este punto la solubilidad amenta debido a la formación de 2-piridinetiol-I-óxido.

La piritona de zinc es estable a 100°C por lo menos 120 horas, por lo que es estable a las temperaturas usadas en la fabricación de champús para el cabello.

Es sensible a la luz, por lo cual las formulaciones que contengan dicho compuesto deberán envasarse en contenedores oscuros.

REACTIVIDAD

Los agentes oxidantes, tal como peróxido, convierten a la piritona de zinc en 2,2-ditio-bis(piridina-I-óxido), el cual puede ser después oxidado o hidrolizado, degradándose parcialmente a I-oxipiridina-2-ácido sulfónico. Los agentes reductores fuertes reaccionan con el grupo -N-óxido del 2-piridinetiol-I-óxido, para dar el compuesto piridina-2-tiol, o derivados de éste.

PROPIEDADES ANTIBACTERIANAS Y ANTIFÚNGISTICAS

En varios estudios se ha revelado que la piritona de zinc es eficaz contra un amplio espectro de microorganismos. En uno de estos estu-

dios se realizó una prueba de efectividad sobre piel de becerro: en la tabla I se muestran los resultados.

Se utilizó piel de becerro tratada con un champú comercial conteniendo 2% de piritiona de zinc, comparando los resultados con piel de becerro no tratada.

Se frotaron con el champú porciones de piel sin tono y sin pelo y luego se enjuagaron completamente con agua, se cortaron discos de la piel tratada y se colocaron sobre placas con agar y los microorganismos de prueba, sometiénolos luego a incubación.

Se notó una zona de inhibición al crecimiento de los microorganismos de prueba, por debajo y alrededor del disco. Esto muestra que el compuesto es sustantivo a la piel de becerro. La piel no tratada dió zonas relativamente pequeñas de inhibición, en otros casos ninguna inhibición.

Para la piel tratada con el champú, las zonas de inhibición aparecieron con todos los gérmenes. Las zonas eran más grandes en el caso de la piel tratada que las zonas de inhibición causadas por la piel no tratada para el mismo microorganismo.

En otro estudio, se han demostrado "in vitro" estas propiedades de la piritiona de zinc, las cuales se describen en la tabla II.

Con éste estudio se se ha visto que la piritiona de zinc es efectiva con un amplio espectro de gérmenes gramnegativos y grampositivos.

Se probaron diferentes fungicidas para evaluar su efectividad contra el hongo saprofito de la piel cabelluda *Pityrosporum ovale*, y se encontró una "sensibilidad" especial de aquellos fungicidas que actúan en los grupos SH de la pared celular y la membrana citoplasmática. Algunos de estos compuestos son los mercuriales orgánicos, el sulfuro de selenio y omadinas.

tabla I

Germen de prueba	zona de inhibición, diámetro en (mm)	
	piel no tratada	piel tratada
<i>Salmonella typhimurium</i>	0	30
<i>Salmonella enteritidis</i>	0	34
<i>Escherichia coli</i> 9637	0	32
<i>Escherichia coli</i> 10536	25	41
<i>Staphylococcus aureus</i>	35	43
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20	33
<i>Pityrosporum ovale</i>	26	42

Tabla II

Espectro antibacteriano y antifungistático de la piritiona de zinc.

BACTERIAS	CIM (microgramos /ml)
<i>Micrococcus pyogenes</i> , var. aureus 209 P	0.6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.0
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , var. bovis, cepa BCG	0.02
HONGOS	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	3.0
<i>Aspergillus niger</i>	6.0
<i>Aspergillus terreus</i>	3.3.
<i>Candida albicans</i>	3.0
<i>Penicillium notatum</i>	1.6
<i>Aspergillus oryzae</i>	3.0
<i>Rhodotorula glutinis</i>	3.0
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3.0
<i>Fusarium bulbigenum</i>	3.0
<i>Xanthomonas malvacearum</i> 53-IR	0.2
<i>Fusarium oxysporum cubenses</i>	3.1
<i>Monilia fructicula</i>	0.8
<i>Chartomium globosum</i>	2.5
<i>Myrothecium verrucaria</i>	1.0

CIM: concentración inhibitoria mínima

CAPITULO VI

TOXICIDAD

Se ha investigado mucho acerca de los efectos tóxicos de la piritiona de zinc y se han realizado estudios de toxicidad en varias especies de animales y por diferentes rutas de administración.

Snyder (17) llevó a cabo un estudio con el fin de evaluar la seguridad de este compuesto en la formulación de un champú conteniendo 2% de piritiona de zinc.

Para observar los efectos de la administración oral, alimentó - grupos de ratas con el champú de pureba, usando dosis diferentes para cada grupo. Cada dosis fué mezclada con la dieta básica de las ratas.

Snyder observó signos de parálisis en las extremidades de los animales. las ratas que recibieron menor dosis no presentaron una parálisis severa, pero sí un relajamiento muscular.

De la misma forma alimentó a grupos de conejos. Estos recibieron en sus dietas básicas dosis mayores de piritiona de zinc los animales desarrollaron signos de toxicidad en pocos días, se mostraron indiferentes, perezosos e incapaces de levantarse a comer y beber y como era de esperarse, murieron debido al hambre.

En el caso de los perros, presentaron vómito regular después - de cada dosis de piritiona de zinc; no hubo efectos de parálisis muscular.

Para observar los efectos oculares del compuesto, Snyder utilizó dos perros, macho y hembra, a los cuales les administró cápsulas con una dosis de piritiona de zinc. Ambos perros mostraron pupilas dilatadas, desprendimiento de la retina y ceguera.

Otra especie que recibió dosis oral de piritiona de zinc fueron monos rhesus. Los cuales no mostraron signos de toxicidad ocular durante el experimento, sólo presentaron vómito y diarrea.

Estos efectos tóxicos en los animales no se presentaron cuando se dió la administración diaria de cantidades similares de piritiona de zinc por vía directa en tubo digestivo.

De acuerdo a los resultados obtenidos, Snyder y colaboradores encuentran que la mejor absorción del compuesto puede ser alcanzada cuando es dado en la dieta; el vómito causado en los perros por la administración del champú puede ser un factor seguro en el caso de una ingestión accidental del champú en el uso humano. Los efectos tóxicos oculares causados en los perros por el mismo compuesto no se presentaron en los monos, ratas y conejos; esta falta de toxicidad ocular en los monos representa un factor de seguridad para el uso humano, ya que el ojo del mono es estructuralmente similar al ojo humano.

En estudios más profundos, estos investigadores encontraron que la estructura ocular afectada era el tapetum lucidum, (estructura del perro y otros animales nocturnales) dicha estructura ocular no se encuentra en los monos ni en el ojo humano.

Para verificar la toxicidad ocular de la piritiona de zinc, Cloyd y Wyman (18) realizaron un estudio en el cual usaron dos especies diferentes de animales que presentan la estructura ocular del tapetum lucidum. Se administró a los animales una dosis oral de piritiona de zinc.

Este estudio se llevó a cabo en; gatos domésticos, perros de raza beagle, perros beagle faltos de estructura ocular de tapetum lucidum y monos rhesus.

Todos los gatos mostraron signos de toxicidad ocular, vómito, diarrea, anorexia, pérdida de peso y letargia. La toxicidad ocular consistió en una degeneración y atrofia del tapetum lucidum, pero ningún gato quedó ciego.

En los perros beagle, se presentó vómito, diarrea, inapetencia, pérdida de peso y letargia. Las lesiones oculares consistieron en pupilas

dilatadas, decoloración del tejido tapetum lucidum, hemorragia, desprendimiento de la retina y ceguera.

Estos perros difirieron de la lesión de los gatos en la pronta aparición de los signos tóxicos.

El estudio en los perros beagle faltos de tapetum lucidum mostró que estos animales presentaron reducción de consumo de alimento, irritación gastrointestinal, vómito y diarrea pero ningún perro desarrolló lesión ocular. No presentaron ningún efecto tóxico de los que ocurrieron en los otros perros afectados en su estructura ocular.

En el caso de los monos, no se observó efectos tóxicos en aquellos a los que se les dosificó una baja concentración de piritiona de zinc. Sin embargo, los dosificados con cantidades altas de piritiona de zinc manifestaron signos tóxicos como letargia, anorexia, pérdida de peso y diarrea. En ninguno de los monos se observó algún signo de toxicidad ocular; tanto oftalmológicamente como histológicamente los ojos estuvieron normales durante el experimento.

Los autores de este estudio encontraron la evidencia de que el tejido blanco en la toxicidad ocular de la piritiona de zinc es el tapetum lucidum y, por consiguiente, los animales sin esta estructura coroidal no presentan dicha toxicidad ocular.

En estudios de aplicación tópica de piritiona de zinc en conejos, Snyder observó que sólo en algunos animales aparecía una ligera irritación en la piel y en ningún animal se encontraron signos de toxicidad -- atribuibles a la penetración del compuesto.

Kamoto aplicó el champú conteniendo el compuesto en la piel de ratas, observando que menos del 0.1% de piritiona de zinc aplicada fué -- absorbida. Al mismo tiempo, otros investigadores han reportado que la piel de conejo absorbe cerca del 2% de una solución de piritiona de zinc. En -- marranos, aproximadamente el 2.5% se absorbió cuando se aplicó en vehículo de crema.

Se ha reportado también que el compuesto dimetilsulfóxido actúa como coadyuvante en la penetración de varios compuestos tópicos por lo que se realizó un trabajo en el cual se estudió los efectos de las sales de piritiona de zinc y sodio en dimetilsulfóxido después de una aplicación en la piel de conejos.

Se observó que aparentemente el vehículo dimetilsulfóxido facilita la absorción cutánea de ambas sales, produciendo signos tóxicos y en algunos casos la muerte.

Para la piritiona de zinc en solución acuosa no se encontraron efectos tóxicos debidos a la penetración.

Utilizando sujetos voluntarios, Snyder hizo posible un estudio de la retención de piritiona de zinc sobre la piel humana. Utilizó una solución del champú conteniendo el compuesto, marcándolo con isótopos -- radioactivos . Con aplicaciones en el antebrazo, pasado el tiempo de exposición, se enjuagó completamente el área del brazo y se midió la radioactividad.

Se encontró que la máxima cantidad de piritiona de zinc retenida sobre la piel fué del orden de dos microgramos de piritiona de zinc por un centímetro cuadrado de piel, o cerca del 1% del material aplicado y los tiempos de exposición fueron de 1.25, 2.5 y 5 minutos.

Nolen (19) y otros investigadores consideraron necesario estudiar los efectos teratogénicos de este compuesto; por tal razón, realizaron un estudio aplicando tópicamente la piritiona de zinc en la piel de conejos hembras en cinta; eligieron esta especie debido a que anteriormente mostraron efectos tóxicos por las dosis orales de la piritiona de zinc en el experimento de Snyder.

La aplicación del compuesto en cantidades exageradas sobre la piel de los animales, se hizo diariamente durante 18 días de gestación; -

al término de estos días se extrajeron los fetos y se inspeccionaron cuidadosamente para notar algún desarrollo anormal. Los resultados indicaron que no se presentó ninguna anomalía en el desarrollo del feto.

De esta manera se mostró que un champú conteniendo 2% del agente anticaspa, es no teratogénico en conejos.

En la madre sólo hubo una ligera irritación en el sitio de la aplicación.

En otra especie de animales, otro investigador elaboró también un estudio de evaluación teratogénica del compuesto.

Aplicó en forma dérmica grandes dosis del champú sobre la superficie de la espalda de marranos hembras en cinta.

Los cerditos obtenidos por cesárea fueron examinados en forma cuidadosa y externa, para notar algún cambio anormal en su desarrollo. No hubo evidencia de ningún efecto tóxico embrionario tampoco se notó algún cambio en la conducta de los animales tratados. Se observó la aparición de un ligero eritema en el sitio de aplicación.

La evaluación de los órganos internos y sistema esquelético no revelaron anomalías relacionadas al tratamiento. De esta forma se indica que la aplicación diaria de dosis exageradas de piritiona de zinc, aplicadas a marranos durante su embarazo no causa efectos teratogénicos y esto puede considerarse como una ventaja en el uso humano, pues la permeabilidad de la piel de esta especie es reportada como similar a la de la piel humana.

Además se considera que el tiempo de exposición es otro factor importante, ya que en este estudio el compuesto se mantuvo ocho horas diarias en contacto con la piel de los marranos, mientras que en el uso humano el champú sólo estará en contacto unos minutos, ya que es enjuagado ca

si inmediatamente. De esta manera el tiempo de exposición es muy corto, en comparación al usado en el experimento y así la cantidad de piritiona de zinc retenida por la piel es mínima.

Varios autores consideran, después de sus estudios, que una persona se expone a cantidades mínimas de piritiona de zinc, asumiendo que una persona con caspa puede usar cerca de 10 gramos de champú conteniendo 2% del agente anticasca, por aplicación, con un peso promedio de 70 Kg. en el adulto, entonces podría exponerse a 2.8 mg/Kg. de piritiona de zinc. -- Sin embargo, como se dijo anteriormente, por la acción de lavado casi inmediata, ésta última cantidad es diluida.

CAPITULO VII

EFICACIA CLINICA

En el extranjero se han realizado varias pruebas clínicas para confirmar la eficacia de un champú conteniendo piritiona de zinc, en el tratamiento de la caspa.

En todas ellas se ha observado que el compuesto es efectivo en dicho tratamiento. Incluso, en un estudio se encontró que también es efectivo en problemas más avanzados así como en pacientes que padecen tiña -- versicolor en su piel cabelluda.

En un estudio comparativo, se encontró que ambos productos, piritiona de zinc al 2% en vehículo para champú y sulfuro de selenio al 2.5% en suspensión, son efectivos en el tratamiento de la caspa, sin ninguna - diferencia en eficacia clínica.

En otro estudio, realizado en 170 personas con dermatitis seborreica del cuero cabelludo, se observó que un champú conteniendo piritiona de zinc fué más efectivo al reducir la afección y menos irritante al - cuero cabelludo que un champú conteniendo en combinación azufre, ácido salicílico y hexaclorofeno.

En base a toda la información sobre la piritiona de zinc, médicos mexicanos consideraron necesario realizar un estudio con el objeto de evaluar en nuestro medio la eficacia clínica de un champú conteniendo piritiona de zinc como agente anticaspa.

Para el estudio se seleccionaron 250 pacientes con diagnóstico de dermatitis seborreica, a los cuales se les dividió la piel cabelluda en nueve secciones. En cada sección se valoró clínicamente el grado de descamación conforme a la siguiente base numérica.

No existe	0 puntos
Caspa suelta	2 puntos

Caspa adherida	4 puntos
Grandes costras	6 puntos

Se valoraron, antes y durante el estudio de manera semanal, las siguientes lesiones y síntomas.

Caída del cabello
Eritema
Intensidad del prurito

Con la siguiente escala:

No hay	0 puntos
Ligero	1 punto
Moderado	2 puntos
Graves	3 puntos

De esta forma los pacientes fueron examinados y calificados por secciones (en las cuales se dividió el cabello), sumando los números obtenidos de cada una de ellas, obteniéndose así una puntuación final.

Para que el paciente fuera incluido en el estudio debía obtener la mínima calificación, que fué de 25 puntos.

Los pacientes efectuaron un tratamiento higiénico inicial de dos semanas con un champú placebo y aquellos que al término de las dos semanas continuaron con 25 puntos, participaron en el estudio.

Se analizaron 5 champús en estudio ciego; las muestras fueron numeradas al azar, entregándosele a cada paciente un frasco también al azar. La clave de identificación de las muestras se mantuvo en sobres cerrados, hasta finalizar el estudio y entonces efectuar la valoración terapéutica final. Los champús probados fueron los siguientes:

Tetra de identificación	contenido del champú
A	1.8% de piritiona de zinc
F	1.0% de piritiona de zinc
V	1g de alquitrán de hulla en 100 ml.
S	1.5% de piritiona de zinc
P	placebo

Cada paciente recibió un champú que fué el mismo durante todo el estudio.

De los 250 pacientes con dermatitis seborreica de la piel cabelluda, 160 eran sexo masculino y 90 eran sexo femenino.

Las edades oscilaron entre 5 y 72 años.

Sexo	A	F	P	S	V	Total	%
Masculino	29	31	33	37	30	160	64
Femenino	21	19	17	13	20	90	36
Total	50	50	50	50	50	250	100

Dos veces por semana, los pacientes asistieron al hospital para efectuar el lavado de la piel cabelluda supervisados por un médico. Se prohibió el uso de medicamentos sistémicos y tópicos, cosméticos como fijadores en aerosol, acondicionadores, tintes, decolorantes y enjuagues.

El estudio duró ocho semanas: dos semanas de tratamiento con champú placebo y seis semanas con el champú definitivo.

Los resultados terapéuticos obtenidos en la investigación clínica se dieron en porcentaje de mejoría, de acuerdo a la escala siguiente:

Excelente	de	90 a 100 %
Buenos	de	70 a 89 %
Regulares	de	40 a 69 %
Deficientes	menos del	40 %

Finalmente, para obtener la evaluación de los resultados terapéuticos, se tomaron en cuenta los siguientes puntos:

- porcentaje de mejoría en cada caso
- rapidez de acción del medicamento, considerando el tiempo en que mejoró o desapareció la sintomatología.

- c) presencia de efectos secundarios, objetivos y subjetivos
- d) la eficacia del producto se calificó como excelente, buena, regular y sin efectos.

RESULTADOS

Con el champú A (1.8 % de piritiona de zinc) se obtuvo desaparición de los signos y síntomas en un promedio de cuatro semanas en el 72 % de este grupo de 50 pacientes y sólo en tres casos se presentaron -- efectos secundarios caracterizados por eritema, edema y descamación y como síntomas ardor, dolor y prurito. A estos se les suspendió el tratamiento. En el resto de los casos no se observó modificación en la condición de su piel cabelluda.

Con el champú F (1.0 % de piritiona de zinc) se requirió de -- seis semanas, para obtener la desaparición de signos y síntomas en el 42% de los casos. En este grupo los resultados fueron excelentes en 15 pa-- cientes, buenos en 6. regulares en 15 y deficientes en 14 casos. En este grupo no se presentaron efectos secundarios.

Con el champú V (alquitrán de hulla 1g en 100 ml.) se obtuvieron resultados hasta las seis semanas de iniciado el tratamiento. Se obtuvo - 76 % de mejoría sin presentar efectos secundarios. Este champú se reportó como muy efectivo, pero modificó la humedad de la piel cabelluda haciéndo la reseca, con la consecuente molestia para el paciente.

Con el champú S (1.5 % de piritiona de zinc) se obtuvieron bajos resultados, ya que sólo en el 16 % se obtuvo mejoría y tres casos presenta ron efectos secundarios.

Con el champú P (placebo) se necesitó de seis semanas de trata miento para obtener mejoría en el 28 % de los casos. En el 72 % restante se suspendió el tratamiento por los efectos secundarios.

De acuerdo a los resultados obtenidos de este estudio, se consideró útil el uso del champú A por la rapidez con que se obtuvo la desaparición de los síntomas y signos cutáneos, sin modificar la condición de humedad normal de la piel cabelluda.

Se notó que los efectos secundarios fueron similares y se manifestaron por condiciones anormales de queratinización, eritema, edema y prurito.

Se consideró también que los efectos secundarios observados con algunos champús se deben, probablemente, a la concentración de piritiona de zinc, ya que fueron mayores a la concentración de 1.8 y a 1.5 % y no se observaron en la concentración de 1 %.

SENSIBILIDAD A LA PIRITONIA DE ZINC

Son pocos los casos que se han reportado de personas sensibles a la piritiona de zinc.

En las primeras aplicaciones del champú anticasca, estas personas han mostrado un estado alérgico con eritemas y edemas en su piel cabelluda, cara, cuello y manos, por lo que suspendieron el uso del champú.

Sin embargo hay un caso interesante reportado por John E. Beck, en donde una persona no desarrolló la aparición de eritema y edema en su piel. Esta persona comenzó con neuritis en uno de sus brazos; en cuatro meses este problema se extendió, causando debilidad muscular y adormecimiento de ambos brazos y disminución de la sensibilidad.

Se le realizó una serie de estudios de sangre, orina, glucosa, rayos-x del pecho y otros para encontrar la causa, pero todos los análisis fueron normales.

Finalmente, el paciente recordó que lo único que estaba usando como medicamento desde hacía más de uno o dos años era un champú anticasca conteniendo piritiona de zinc al 2 %. Se interrumpió el uso del champú y al mes comenzó a sanar la debilidad y el adormecimiento; al cabo de varios meses de haber suspendido el uso del champú se normalizó por completo.

CONCLUSIONES

La caspa es un estado escamoso de la piel cabelluda que puede ser de condición seca, que presenta descamación de tipo furfuráceo, o -- bien de apariencia oleosa, que presenta placas de escamo-costras. De cualquier modo la caspa no tiene cura total pero cede con facilidad a los tratamientos locales y con esto se logra su control.

Aunque se han encontrado y aceptado varios factores etiológicos a la caspa, ninguno es considerado como causa única de ella. Sin embargo por la acción fungicida y bactericida de los champús anticaspa, podría parecer que la causa única es la presencia del microorganismo *Pityrosporum ovale*, pero lo que sucede es que estos agentes anticaspa básicamente evitan el crecimiento de este microorganismo, con el fin de que no se desarrolle una fuerte infección, ya que sería perjudicial para el cuero cabelludo.

En relación con los otros factores etiológicos así como el desequilibrio hormonal, el consumo de grasas y la tensión emocional del individuo deberán tratarse sólo bajo control médico.

Ahora bien ¿ qué podríamos decir de los productos que hay en el mercado para combatir la caspa? ¿Cuál de ellos dá mejores resultados?. - Si nos referimos a su eficacia clínica, todos se reportan como buenos para controlar la caspa, pero si hablamos de sus efectos tóxicos o adversos, encontraremos que no hay uno que carezca de estos efectos. En realidad, - ningún fármaco carece de efectos tóxicos.

Los champús con alquitrán de hulla modifican la humedad natural de la piel cabelluda durante el tratamiento de la caspa, dejando la piel reseca, por lo que su uso más bien sería para el control de la caspa oleosa.

El sulfuro de selenio es otro agente de mucho uso y es útil más bien para la caspa seca, pero exagera la secreción sebácea del cuero ca-

belludo y usada por periodos largos, puede atrofiar las glándulas sebáceas y provocar caída del pelo.

Algunos efectos perjudiciales de estos champús durante el tratamiento pueden no tener importancia inicialmente pero pueden volverse graves, por su uso prolongado. Muchos de estos efectos podrían evitarse si -- Los champús anticaspa se usaran con más cuidado y prudencia.

Los champús a base de piritiona de zinc han mostrado una buena eficacia en el tratamiento de los diversos tipos de caspa y no alteran la humedad natural de la piel cabelluda durante o aún después del tratamiento, lo cual ya representa una ventaja sobre los otros agentes anticaspa. Sin embargo esto no quiere decir que la piritiona de zinc no tenga efectos adversos o que deba usarse únicamente este producto en lugar de los otros champús; hay reportes de personas sensibles a la piritiona de zinc, quienes no podrán continuar un tratamiento con champús que contengan este agente, así que forzosamente deberán cambiar de champú y con la ayuda de un dermatólogo encontrar cual es el más indicado para su tipo de caspa y la duración del tratamiento será de 4,6 y hasta 8 semanas, dependiendo del grado de ésta; la aplicación del champú se hace 1 ó 2 veces por semana dependiendo también del grado de seborrea.

Se encontró que la piritiona de zinc no penetra la piel, pero en cambio puede ser un peligro si se aplica en un vehículo con dimetil sulfóxido y para otros productos cosméticos y jabones también puede ser un riesgo si se usan con éste compuesto.

La piritiona de sodio es usada como un preservativo en cremas -- y lociones, pero hay que recordar que penetra fácilmente la piel de los conejos causando serios problemas por lo que su uso en productos cosméticos puede resultar peligroso.

La caspa requiere de un tratamiento persistente para lograr su control y la intensidad del tratamiento puede ser graduada de acuerdo con

la condición clínica en un tiempo dado, pero debe tenerse muy en cuenta que la meta es lograr el control deseado con el mínimo de terapéutica.

Los champús anticaspa son productos de terapéutica dermatológica más que de cosmética y su uso debiera ser indicado por el médico, pero desafortunadamente son de venta libre y el público los adquiere sin el conocimiento de los inconvenientes que puede traer el abuso de estos productos.

BIBLIOGRAFIA

1. Ralph G. Harry; *Harry's Cosmetocology*, Vol. I, Cap. 24, The Hair
2. Gordon C. Saver: *Enfermedades de la piel*, 3a. ed., 1976
3. Walter B. Shelley: *Dermatología*, 1a. Ed., 1973
4. Igino Bonadeo: *Cosmética moderna*, 2a. ed., 1973
5. Marcial I Quiroga: *Cosmética dermatológica práctica* 4a. ed. 1978
6. Escalona P. Ernesto: *Dermatología*, 3a. Ed., 1971
7. Cortes José Luis: *Dermatología clínica*, Vol. I, 2a. ed. , 1972
8. Bogaert Diaz Humberto : *Manual de Dermatología*, 3a, ed., 1979
9. n Hernández P Enrique: *Clínica dermatológica*, Vol. I, 3a. ed., 1978
10. Rook.Wilkinson Ebling: *Textbook of dermatology*, Vol. II, 3a. ed., 1979
11. Alergias cutáneas, *Rev. del viernes médico*, Vol. XXI. Núme. I 7: 75 1970.
12. Dermatitis exfoliativa, *Rev. Roche*, Vol XVII, Núm. 89 . 1960
13. Pitiriasis alba, *Rev. Médica I.M.S.S.* Vol. 14, Núm. 4 311 1975
14. Dermatitis seborreica, *Rev. Clinical Symposia*, Vol. 19, Núm. 2, april-may-june, 1967.
15. Dermatitis seborreica, *Rev. The Illinois Medical Journal* , Vol. 119, Núm. 1, 1961.
16. Ahumada P. Miguel y Campos S. Margarita: Omadina de zinc en la dermatitis seborreica de la piel cabelluda, *Rev. Prensa Médica Mexicana*, Vol. 42, Núm. 7-8, julio-agosto, 319-324
17. Fred H. Snyder, Edwin V. Buehler y Charles L. Winek: Safety evaluation, *Rev. of zinc 2-pyridionethiol-I-oxide in a shampoo formulation*, *Rev. Toxicol Appl. Pharmacol*, 7 (425-437), 1965.
18. G.G. Cloyd, M. Wyman, J.A. Shaddock, M.J. Winrow, and G.R.J: ocular toxicity studies with zinc pyridinethione, *Rev. Toxicology Appl. Pharm* 45 (771-782), 1978.
19. G.A. Nolen, L.F. Patrick and T.A. Dierckman: A percutaneous teratology sutdy of zinc pyrithione in rabbits, *REV. Toxicology Appl. Farm* 31 (430-433(, 1975.
20. J.H. Wedig, G.L. Kennedy, Jr. D.H. Jenkins. R. Henderson and M.L. Keplinger: Teratologic evaluation of dermally applied Zn pyrithione on swine, *Rev. Toxicology Appl. Pharm.* 36 255-259 1976.

21. Wellon D. Collom and Charles L. Winek: Percutaneous toxicity of pyridinethiones in a dimethylsulfoxide vehicle, REV. Journal Pharm. Sci. 5 (1673-1675) 1967.
22. E. H. Taylor, R.A. Berger and Roberto Auerbach: Comparative study of two antidandruff preparations, REV. J. Pharm. Sci. 58 (1279-1286), 1969.
23. Muston Haydn L., A. G. Messenger and J.P Byrne: Contact dermatitis from zinc pyrithione an antidandruff agent , Rev. Contact Dermatitis jul: 5(4(, 276-277 , 1979.
24. Freragemenn J. and Fredriksson T. An open tripl of the effect of a zinc pyrithione shampoo in tiner versicolor, REV. Cutis, jun . 25 (6); 667-669, 1980.
25. John E. Beck: zinc pyrithione and peripheral neuritis, Rev. The Lancet, feb. 25, 444, 1978.
26. V.M. Yates and O. A. Finn: Contact allergic sensitivity to zinc pyrithione followed by the photosensitivity dermatitis and actinic reticuloid syndrome, Rev. Contact Dermatitis, aug; 6 (5), 349-350 1960.
27. Olin Chemicals; zinc omadine antidandruff agent. bulletin 735-023R. Olin Corporation 1976.