



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

TRICLOSAN: ACTIVIDAD ANTI-INFLAMATORIA EMPLEADO EN PRODUCTOS DESTINADOS AL CUIDADO DE LA PIEL

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION QUE PARA OBTENER EL TITULO DE: QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA PRESENTA PATRICIA PEREZ BARRON



MEXICO, D. F.



2001

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

EXAMENES PROFESIONALES FACULTAD DE QUIMICA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

JURADO ASIGNADO:

Presidente: Profa. Dra. Ana Esther Aguilar Cardenas.
vocal: Profa. Q.F.B Ma. Socorro Alpizar Ramos.
Secretario: Prof. Q.F.B José Benjamín Robles García.
1er suplente: Profa. Q.F.B Honoria Fuentes Sixtos.
2° suplente: Prof. Q.F.B Juan Manuel Zambrano Peguero.

Sitio donde se desarrolló el tema:

CIBA ESPECIALIDADES QUIMICAS

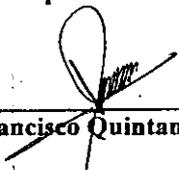
Calzada de Tlalpan 3058 Col. Sta. Ursula Coapa

Asesor del tema:



Q.F.B/Ma. Socorro Alpizar Ramos

Supervisor Técnico :



IQ Francisco Quintanilla Rodríguez

Sustentante:



Patricia Pérez Barrón

DEDICATORIAS

DIOS

Gracias por TU infinita bondad al brindar fuerza, fe y esperanza a mi vida.

PARA TI PAPA

Es este triunfo que ahora juntos alcanzamos, siempre en cada escalón de mi vida has estado uno arriba extendiéndome tu mano para subir, Papi gracias por hacer de mí lo que ahora soy.

PARA TI MAMA

Por tu compañía, tus consejos y regaños cuando desistía, por tu confianza en mí, pero sobretodo gracias por ser mi mejor amiga.

A TI MIMI

Por ayudarme en momentos difíciles, por escucharme cuando lo necesite, eres una hermana envidiable.

A TI TONY

Mi hermana pequeña, por creer en mí y apoyarme en cada decisión, contigo mi familia es la mejor.

BETO

Tu apoyo y tu presencia me dan la fortaleza para avanzar, sabes que gracias a ti elegí esta profesión que hoy me brinda una gran satisfacción, así que este logro también es tuyo.

AGRADECIMIENTOS

A MIS TIOS MATERNOS Roberto, Benjamín, Carmelita, Julio, Conchis, Candita, Fabby y Soco, por estar a mi lado y por ser parte de mi gran familia, los quiero.

A MIS TIOS PATERNOS Pancho, Meme, Chucho y en especial a las mujeres de la familia Carmen y Luz, gracias por ayudarme a crecer a su lado siguiendo un buen ejemplo y sobre todo gracias por tanto cariño.

A TODOS MIS PRIMOS pero en especial a Mony, Isaac, Alejandro, Vickey y Ely, que siempre los he querido como a mis hermanos.

A MIS ABUELITOS Francisco y Juan, los adoro y siempre los llevo conmigo en el corazón.

A LA FAMILIA MIRANDA HERNÁNDEZ con dedicatoria especial para el SR. Roberto y la SRA Alicia, ustedes me vieron tropezar y me ayudaron a levantar, me siento orgullosa de saber que me quieren como a la hija que quisieron tener.

A MIS AMIGAS DE LA SECUNDARIA Claudia y Maricela, son ustedes mis primeras amigas y aún a la fecha las mejores, porque un amigo siempre está ahí cuando se necesita. Gracias.

A MIS AMIGOS UNIVERSITARIOS pero sobre todo a Lizz y a ti Luis, gracias a ustedes la vida en los últimos semestres de la carrera fueron los más hermosos.

A ROY por estar dispuesto en todo momento a ayudarme, gracias gordito.

A CIBA ESPECIALIDADES QUÍMICAS por proporcionarme las herramientas necesarias en la elaboración de este trabajo, gracias a toda la gente que tan amablemente me recibió y compartió conmigo sus conocimientos, gracias en especial a Edmundo Vázquez, Georgina Arce, Adriana Reza, Ernesto Ramírez y Narciso García.

A MIS ASESORES EN ESTE TRABAJO Socorro Alpizar y al Ing. Francisco Quintanilla, gracias por su paciencia y por su disposición incondicional.

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO por haberme acogido en su casa y haber logrado de mí una persona útil a la sociedad y comprometida con su profesión.

	Página
I. Objetivos	1
II. Antecedentes del Triclosán	2
2.1 Generalidades del triclosán	2
2.2 Propiedades fisicoquímicas	4
2.3 Propiedades microbiológicas	6
2.3.1 Mecanismo de acción	6
2.3.2 Acción contra las bacterias resistentes a los antibióticos	8
2.3.3 Acción fungistática	8
2.4 Absorción dérmica	9
2.5 Estabilidad térmica	9
2.6 Resistencia al agua	10
2.7 Toxicología	10
III. Anatomía y fisiología de la piel	12
3.1 La piel y sus funciones	12
3.2 Epidermis	16
3.2.1 Estrato basal o germinativo	17
3.2.2 Estrato espinoso o Malpighiano	18
3.2.3 Estrato granuloso	18

3.2.4 Estrato lúcido	18
3.2.5 Estrato córneo	19
3.3 Dermis	19
3.4 Hipodermis	20
3.5 Irritantes de la piel	21
3.6 Destino de productos comerciales aplicados a la piel	22
IV. Respuesta Inflamatoria	23
4.1 Definición	23
4.2 Signos cardinales	23
4.3 Etiología del proceso inflamatorio	24
4.4 Mediadores de origen mastocitario en la inflamación aguda	25
4.4.1 Función del mastocito en la inflamación	25
4.4.2 Mecanismo de activación y degranulación del mastocito	27
4.4.3 Mediadores lipídicos de neoformación	30
4.5 Metabolismo del ácido araquidónico	30
4.5.1 Ruta cíclica del metabolismo del ácido araquidónico	33
4.5.2 Ruta lineal del metabolismo del ácido araquidónico	36
4.6 Movilización de las células al foco inflamatorio	39

V. Actividad anti-inflamatoria del triclosán y su aplicación en productos destinados al cuidado de la piel	41
5.1 Mecanismo de acción en el proceso inflamatorio	41
5.2 Efecto sobre la histamina	43
5.3 Efecto sobre mediadores de la inflamación gingival	45
5.4 Protección contra el daño ocasionado por el tensoactivo Lauril Sulfato de Sodio	51
5.1 Efecto contra la exposición a la radiación ultravioleta	53
5.2 Aplicaciones en productos destinados al cuidado de la piel	56
VI. Conclusiones	64
VII. Glosario de términos y abreviaciones	67
VIII. Bibliografía	68

I. OBJETIVO:

El objetivo central de este trabajo es difundir la actividad anti-inflamatoria del triclosán (2,4,4'-tricloro-2'-hidroxy-difenil-éter) y su aplicación en productos empleados para el cuidado de la piel.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- ✓ Dar a conocer las características generales del triclosán
- ✓ Analizar el efecto del triclosán sobre los mediadores lipídicos de la inflamación
- ✓ Difundir estudios realizados sobre la propiedad anti-inflamatoria del triclosán
- ✓ Promover el beneficio que el triclosán presenta al ser incorporado en productos orientados al cuidado personal.

II. ANTECEDENTES

2.1 Generalidades del triclosán

El triclosán (2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil éter) es un compuesto fenólico clorado, no iónico patentado por la compañía química Ciba -Geigy bajo el nombre de Irgasán DP 300® para uso en productos destinados a la piel e Irgacare MP® para productos orales.⁴

El beneficio principal del triclosán por más de tres décadas ha sido su actividad anti-bacterial de amplio espectro, incorporándose dentro de una gran variedad de productos para el cuidado personal incluyendo jabones, desodorantes, geles para baño y otras preparaciones dermatológicas, además el triclosán imparte un efecto anti-bacterial remanente en la piel tras su uso continuo.^{4, 36}

Un futuro prometedor del triclosán es la actividad anti-inflamatoria que presenta, se ha probado que el triclosán actúa como un potente inhibidor del ciclo de las ciclooxigenasas y lipooxigenasas, enzimas clave en el metabolismo del ácido araquidónico, resultando una reducida formación de metabolitos pro-inflamatorios como son prostaglandina E2 y Leucotrieno B4.²⁹

Coleman et al. en 1993, encontraron que el triclosán es capaz de reducir la descamación de la mucosa oral, provocada por el tensoactivo lauril sulfato de sodio, que es comúnmente utilizado en productos de higiene bucal.⁷ Gaffar y Modèer, analizan el beneficio que tiene la incorporación del triclosán en productos para la higiene bucal con la finalidad de combatir el problema de la gingivitis.

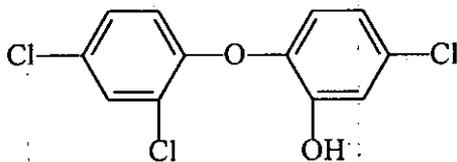
En otros estudios Barkvoil & Rølla observaron que el triclosán reduce la inflamación de la piel ocasionada por el lauril sulfato de sodio el cual también es frecuentemente utilizado en el área cosmética³. Se han hecho estudios para evaluar la eficacia del triclosán como anti-inflamatorio en un modelo diferente del modelo de inflamación que presenta el lauril sulfato de sodio, como es el efecto del triclosán sobre la inflamación ocasionada por la histamina en la piel.²⁴

Otro beneficio de la actividad anti-inflamatoria del triclosán, favorece que sea incorporado a productos de protección solar, ya que se ha demostrado que el uso del triclosán ayuda a la reducción del eritema inducido por los rayos ultravioleta.²⁹

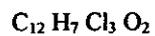
Por lo tanto se determinó que el triclosán es un compuesto que gracias a su elevada eficacia y sus favorables propiedades de elaboración y estabilidad, así como a su comportamiento no tóxico, resulta un ingrediente activo fácil de incorporar a los productos que entran en contacto con la piel humana.^{4, 36}

2.2 Propiedades fisicoquímicas

-Fórmula química ¹⁸



-Fórmula condensada:



-Nombre químico

2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil éter

-Nombre Trivial

Triclosán

-PM 289.5

-Aspecto físico: Polvo blanquecino

-Olor: Presenta un ligero aroma

-Punto de Fusión: 55-60 °C

-Pureza: El triclosán tiene una pureza de 99.0% como mínimo

-Solubilidad¹⁸

Es poco soluble en el agua y tiene buena solubilidad en la mayoría de los disolventes orgánicos, así como en la mayor parte de los tensoactivos

Trietanolamina	Tween 20
Acetona	Tween 80
Etanol al 70 %	Acetato de amilo
Isopropanol	Acetato de etilo
Propilenglicol 400	Triacetato de glicerina
Metilcelosolve	Benzoato
Etilcelosolve	Miristato de isopropilo
Perfumes	Tensoactivos: - aniónicos y catiónicos

-Densidad Aparente: 0.40-0.65 Kg/L

2.3 Propiedades microbiológicas

El triclosán como agente anti-bacterial fue utilizado en sus inicios incluyéndolo en productos de higiene personal como shampoo higiénicos para el cuerpo, jabones medicinales, desodorantes, y en soluciones desinfectantes para manos, previendo condiciones asépticas en procedimientos quirúrgicos dentro de medios hospitalarios ¹⁷

2.3.1 Mecanismo de acción

La principal propiedad biológica que exhibe el triclosán es indudablemente su efecto anti-bacterial cuyo sitio de acción primario es la membrana citoplasmática de la bacteria, penetrándola y provocando la lisis de la misma ³⁰

La rápida absorción por las células bacterianas, está dada por medio de difusión controlada y se encuentra estrechamente relacionada con la fracción lipídica de la pared celular. Se ha sugerido que el triclosán incrementa la permeabilidad de la pared celular bacteriana. ³⁷

A bajas concentraciones la acción de este agente es bacteriostática, e interfiere con la membrana celular en la recaptura de aminoácidos y ácidos nucleicos y va dirigido en contra de la síntesis de RNA y proteínas.³⁷

A dosis altas tiene efecto bactericida induciendo la liberación del material citoplasmático, así como degradación de proteínas y ácidos nucleicos, lisis de la pared celular causadas por enzimas autolíticas y formación de agujeros en la pared celular.

Se ha comprobado que el triclosán es efectivo contra una gran variedad de bacterias gram positivas y gram negativas.³⁷

2.3.2 Acción contra las bacterias resistentes a los antibióticos

El triclosán presenta actividad bacteriostática contra cepas que son resistentes a la penicilina, la estreptomycin, el cloramfenicol, la tetraciclina, la eritromicina y/o las sulfonamidas.^{17, 30}

Microorganismo	*M.I.C en ppm
<u>Escherichia coli</u>	0.3
<u>Proteus vulgaris</u>	0.3
<u>Staphylococcus aureus</u>	0.03

*M. I. C: Concentración Mínima Inhibitoria

2.3.3 Acción fungistática

El triclosán tiene eficacia contra los siguientes microorganismos.^{17, 30}

Microorganismo	*M.I.C en ppm
<u>Aspergillus niger</u>	30
<u>Aspergillus fumigatus</u>	10
<u>Candida albicans</u>	3
<u>Epidermophyton floccosum</u>	1-10
<u>Keratinomyces ajelloi</u>	10
<u>Trichophyton mentagrophytes</u>	1
<u>Trichophyton rubrum</u>	10
<u>Trichophyton tonsurans</u>	10

*M. I. C: Concentración Mínima Inhibitoria

2.4 Absorción dérmica

Como resultado de investigaciones, se ha concluido lo siguiente respecto a la absorción dérmica del triclosán:^{20, 28}

- Sí se aplica triclosán utilizando un jabón o una loción, el 10 % del total de triclosán contenido en la forma comercial se absorbe en la superficie de la piel.
- Sí el triclosán se encuentra en una base alcohólica se absorbe cerca del 25% en la superficie de la piel.
- Absorción dérmica en crema se compara con la de un jabón.

2.5 Estabilidad térmica

El triclosán no se descompone bajo condiciones normales de almacenamiento. El termoanálisis diferencial y la calorimetría han permitido observar que el producto no sufre descomposición rápida por debajo de los 280-290 °C.

Al cabo de 14 horas a 200 °C sólo se descompone el 2 % de la sustancia activa. Asimismo, al exponer el producto a la acción de la luz U.V se puede observar una escasa descomposición únicamente después de una prueba prolongada.²⁰

2.6 Resistencia al agua

Estudios mostraron que el triclosán aplicado en la piel permanece en ella aún después de múltiples lavados.

La resistencia al agua del triclosán es una gran ventaja en aplicaciones de la piel donde la actividad anti-inflamatoria o anti-bacterial puede ser reducida debido a contactos repetidos con agua o a fuertes perspiraciones por Ej. desodorantes, productos de playa, desinfectantes de manos, etc.²¹

2.7 Toxicología

En numerosos ensayos se ha demostrado la buena tolerancia del producto por la piel humana. Asimismo, las extensas investigaciones toxicológicas realizadas con animales permiten deducir que el triclosán aplicado a las concentraciones recomendadas no presenta ningún peligro.²⁰

En las aplicaciones especiales, como los cosméticos para bebés, cosméticos de empleo íntimo y productos para la higiene bucal, los ensayos realizados no demuestran tampoco riesgo alguno en la aplicación.²⁰

Las investigaciones y ensayos han demostrado del triclosán lo siguiente:

- No es tóxico en pruebas de toxicidad aguda
- Cuando se usa en productos cosméticos no irrita la piel, ni ojos

- No es carcinogénico
- No es mutagénico
- No es teratogénico
- Es completamente eliminado y no se acumula en órganos o tejidos²⁸
- Apropiado para diferentes aplicaciones cosméticas

* Esta relación es resultado de los trabajos de investigación de W.Vischer y J.Regös (División Farma de Ciba-Geigy, Basilea)²⁰

III. ANATOMIA Y FISIOLOGIA DE LA PIEL

3.1 La piel y sus funciones

La piel, en centímetros cuadrados, tiene un área equivalente al peso del cuerpo en kilogramos elevado a la 0.425, multiplicado por la altura de la persona en centímetros elevada a la 0.725 y todo el conjunto multiplicado por 71.8. Estas cifras las proporciona Leder en su Diario de Investigación Dermatológica. El espesor, incluyendo un poco de grasa, se considera un promedio de 0.15 cm y su gravedad específica es 1.25. Así pues, para un hombre de 1.70 de altura y peso de 70 Kg, el área de su piel es de 16,000 cm², el volumen de 2,400 cc y el peso de 3,000 g.⁵

Dado que una gran cantidad de productos cosméticos se aplican sobre la piel, es importante, hablar en detalle sobre este importante órgano del cuerpo humano, no considerándola sólo la cubierta de la estructura subyacente, sino como una barrera entre el cuerpo y el medio ambiente, colaborando para mantener la temperatura del cuerpo. Exponer la piel a temperaturas frías origina vasoconstricción, reduciendo el flujo de sangre hacia la superficie de la piel, mientras que al exponerla al calor entre los 23°C y los 30°C, se pierde calor por dilatación de los vasos sanguíneos, y más allá de los 30°C, se inicia la función sudoral y tiene lugar una evaporación refrescante.⁵

Una segunda y muy importante función de la piel es la de ayudar a mantener el contenido de humedad del cuerpo. Los lípidos de las capas más externas de la piel proporcionan una barrera a la pérdida excesiva de agua del cuerpo. Si se quitan estos lípidos de la superficie de la piel, por ejemplo con detergentes, se aumenta la pérdida de agua y se origina lo que se conoce como "piel seca".⁵

Una tercera función es ayudar al cuerpo a protegerse de los efectos de la luz, ya que este aspecto está controlado por pigmentos de la piel que absorben la luz UV potencialmente dañina del espectro. El nivel natural de pigmentos varía, no sólo de raza a raza, sino aún dentro de individuos de la misma raza. Los niveles de pigmento se aumentan a consecuencia de la cantidad de luz UV que cae sobre la piel, originando una mayor protección contra la luz.⁸

La piel también brinda protección contra los efectos de los ataques químicos y microbianos. La superficie de la piel está recubierta por una película, conocida como manto ácido, que está formada por el sudor y las glándulas sebáceas. El manto ácido tiene normalmente un pH que oscila entre 4.5 y 6.5, dependiendo del lugar del cuerpo de donde se tome la muestra, y la protección que da a la piel combina los efectos de las funciones de regulador, eliminación de toxinas y bacteriostático.⁵

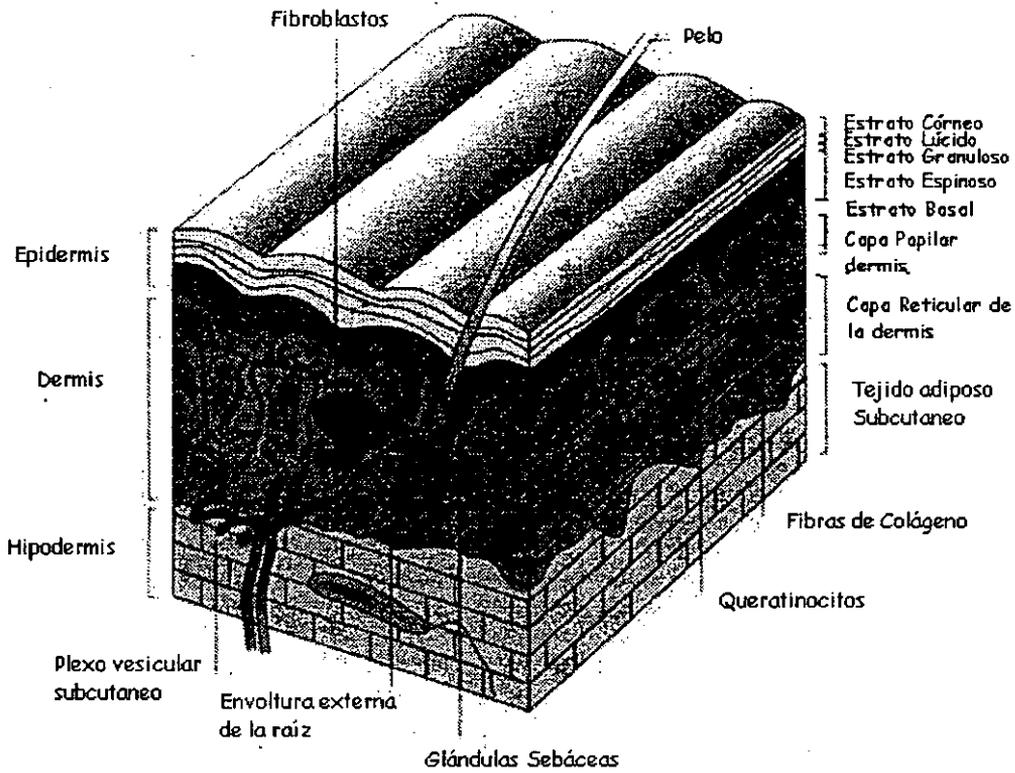
Los cambios en el valor de pH del manto ácido pueden originar invasiones bacterianas indeseables, sensibilización y varias formas de dermatitis de la piel. Bajo estas condiciones, varios microorganismos que normalmente residen en la piel al pH normal pueden no sobrevivir y dejar el camino abierto a la colonización por parte de organismos patógenos.⁵

Finalmente la piel proporciona resistencia contra el esfuerzo mecánico. El estrato córneo externo de la piel proporciona una cubierta resistente para el cuerpo, como una primera línea de defensa contra el daño y la presión mecánica externa.

Todo este conocimiento nos lleva a considerar a la piel como un órgano con funciones de regulación térmica, barrera-defensa, y porque no, de belleza, características que ahora ya pueden ser controladas a través de los tratamientos cosméticos.²⁶

Para cumplir todas estas funciones, la piel representa una estructura compleja que comprende varias capas, cada una de ellas con propiedades especiales. Las capas principales comprenden la epidermis, la dermis y la hipodermis. La capa superficial (epidermis) es una capa estratificada de células epiteliales que yacen sobre el tejido conectivo (dermis). La epidermis y la dermis están apoyadas por una capa interna de tejido adiposo o hipodermis.⁵

ESTRUCTURA DE LA PIEL



3.2 Epidermis

La epidermis es una capa de epitelio plano, estratificado, de espesor que varía entre 0.5 a 1.0 mm. En los cortes histológicos de dirección longitudinal, el límite entre dermis y epidermis está representado mediante una línea irregularmente ondulada de prolongaciones digitales de la epidermis hacia la dermis conocidas como papilas.⁶

La mayor parte de la epidermis sufre un fenómeno de queratinización, dando lugar a la formación de las capas superficiales, inertes de la piel. Los melanocitos, células que producen melanina, no experimentan queratinización.⁶

Las células superficiales queratinizadas se desprenden constantemente de la superficie. En su trayecto ascendente, elaboran queratina, sustancia que termina por sustituir a la mayor parte del citoplasma, por lo cual la célula muere, siendo por último eliminada. Por lo anterior, es claro que la estructura de la epidermis en capas, implica proliferación y diferenciación celulares.⁶

La epidermis de la palma de las manos y de la planta de los pies es gruesa microscópicamente permite distinguir cinco estratos que son, de la profundidad a la superficie:

Estrato basal o germinativo

Estrato espinoso o Malpighiano

Estrato granuloso

Estrato lúcido

Estrato córneo

Las células que forman estos diversos estratos no son de origen distinto, son estadios diferentes en la vida de una misma célula epidérmica, el queratinocito. Este evoluciona gradualmente de célula activa de la capa basal hasta célula muerta de descamación del estrato córneo.⁶

3.2.1 Estrato basal o germinativo

Está constituida por una capa única de células cilíndricas, dispuestas perpendicularmente (queratinocitos). Por reproducción continua, dan origen a las restantes capas epidérmicas, mediante un proceso de queratinización normal o de transformación córnea. Entre estas células se encuentran otras menos numerosas, que provienen de la cresta neural, llamadas melanocitos, formadores del pigmento de la piel o melanina. Los gránulos de melanina son transferidos, a través de las prolongaciones celulares, a los queratinocitos. El pigmento se elimina a medida que se realiza la queratinización en la capa córnea de la epidermis y en la capa córnea del pelo.⁶

3.2.2 Estrato espinoso o Malpighi

Situado por encima del estrato basal, está constituido por varias hileras de células poliédricas unidas entre sí por organelos llamados “desmosomas” o puentes intercelulares. Los desmosomas son engrosamientos de sus membranas y se vinculan entre sí por un espacio intercelular. Entre las células espinosas se encuentran unas células especiales denominadas “células de Langerhans”, que son histiocitos epidérmicos.⁶

3.2.3 Estrato granuloso

Posee de una a cinco hileras de células de espesor. Las células de esta capa son poliédricas, pero más aplanadas, presentan en su citoplasma granulaciones de queratohialina (una prequeratina) que le da su nombre. A ese nivel las células provenientes del cuerpo mucoso pierden su vitalidad, y comienza la transformación córnea. Las células de la capa granulosa son vivas, como lo demuestra su función metabólica celular completa. La formación de queratina en el estrato córneo puede depender de la queratohialina como precursor⁶

3.2.4 Estrato lúcido

Se encuentra en zonas donde la capa córnea es gruesa (palma y plantas) : está formado por dos o tres capas de células aplanadas, sin núcleo, semejantes a una línea

semitransparente. Su aspecto se debe al contenido de eleidina, sustancia de aspecto oleoso.⁶

3.2.5 Estrato córneo

Sobre todas las capas se halla el estrato córneo, constituido por varias hileras de células deshidratadas, muertas, secas y sin núcleo, formando capas córneas o escamas, que continuamente son eliminadas. El citoplasma es reemplazado por gránulos de queratina originados en el estrato granuloso.⁶

3.3 Dermis

Por debajo de la epidermis se encuentra la dermis, esta comprende la fracción más grande de la piel y es responsable de su fuerza estructural. Se dispone como armazón formado en su mayor parte de fibras colágenas, agrupadas en haces, entrelazados con fibras elásticas, además, por fibras de reticulina (precolágena o colágena inmadura) adosada a las membranas basales y perivasculares. Los tipos principales de células de la epidermis son: los fibroblastos, los macrófagos, mastocitos, histiocitos. La dermis está constituida por dos capas que, de la superficie a la profundidad, son: Dermis papilar y Dermis reticular.²

Dermis papilar

El tipo principal de célula es el fibroblasto, que tiene alta capacidad de síntesis y proliferación. El principal producto de síntesis de esta capa es el colágeno tipo III, aunque también aparece algo del tipo I. Está organizado como pequeños paquetes de fibras, que contrastan con los paquetes mucho más grandes del tipo I que se encuentran en la dermis reticular.²

Dermis reticular

Está última yace debajo de la dermis papilar y es superficial a la hipodermis. Está compuesta principalmente de colágeno tipo I, organizado en grandes paquetes de fibrillas y contiene paquetes elásticos totalmente maduros, aumentando ambos en tamaño conforme se van acercando a la hipodermis.²

3.4 Hipodermis

Es una capa de células adiposas que limitan la capa de tejido conectivo de la dermis reticular. Esta es la capa más interna de la piel y su función es actuar como cojín entre las capas externas de la piel y las estructuras internas tales como hueso y músculo. También

provee la reserva energética, permite movilidad a la piel, moldea el contorno corporal y aísla el cuerpo.²

3.5 Irritantes de la piel

Los irritantes son sustancias que inducen la inflamación, sin ser corrosivas, por contacto inmediato, prolongado o repetido con la piel o mucosas causan inflamación.⁴⁰

Los cambios en la piel irritada están inducidos por las acciones tóxicas físicas y químicas del irritante, y por los mediadores farmacológicos liberados o activados en la respuesta inflamatoria. Así, los disolventes pueden extraer los lípidos del estrato córneo, macerar las células, dañar la función de la barrera acuosa y lesionar o matar algunos queratinocitos subyacentes. Estos cambios son un efecto directo de la sustancia aplicada.⁴⁰

Los cambios en el estrato córneo después de la aplicación de irritantes son:

Eliminación de lípidos, desnaturalización de proteínas solubles, desdoblamiento de proteínas fibrilares, tal como queratina, eliminación de sustancias solubles celulares, agua, etc.⁴⁰

Los cambios inflamatorios en la dermis se parecen a los encontrados en muchos tejidos y varían según la gravedad y duración de la lesión. La respuesta inmediata en los pequeños vasos sanguíneos a la irritación leve es el eritema (aumento del flujo sanguíneo); el aumento de la permeabilidad da lugar al edema y a la adherencia del endotelio, de modo que en minutos los leucocitos se adhieren a la superficie y algunos emigran

desde el vaso, particularmente los neutrófilos. Estos son los cambios fundamentales después de la irritación leve.⁴⁰

En la irritación grave o prolongada, además de las acumulaciones densas de neutrófilos, existe también infiltración de macrófagos que liberan una gran cantidad de enzimas lisosómicas degradativas y también sintetizan uno o más componentes del complemento y prostaglandinas.⁴⁰

3.6 Destino de productos comerciales aplicados a la piel²

DESTINO	EJEMPLOS
Superficie de la piel	Jabones, repelentes de insectos, filtros solares
Estrato córneo	Humectantes.
Ductos sudoríparos	Antitranspirantes
Células vivas de la piel	Esteroides, anestésicos locales.
Sangre	Parches transdérmicos
Tejidos musculares locales	Drogas no esteroideas y anti- inflamatorias.

IV. RESPUESTA INFLAMATORIA

4.1 Definición

La inflamación es un proceso, complejo, inespecífico, básicamente útil al organismo, que se caracteriza por modificaciones locales coordinadas de los vasos sanguíneos y del tejido conectivo, la cual puede ser aguda o crónica. La inflamación es uno de los ejemplos de homeostasis biológica: es una señal de alarma. Sin embargo, también la responsable de muchos de los síntomas y complicaciones de numerosas enfermedades. En la inflamación hay muchas variables que se alteran e interactúan simultáneamente. La misma secuencia de fenómenos se desencadena en respuesta a muchas causas distintas, por ello es un proceso complejo e inespecífico. Una de las principales características de la inflamación aguda es su no especificidad.²³

4.2 Signos cardinales

La inflamación es una secuencia de fenómenos dinámicos cambiantes, que evolucionan. La respuesta del tejido vivo frente a un agente invasor origina una reacción: el tejido reacciona con un proceso inflamatorio. Los cinco signos cardinales corresponden a la inflamación aguda, es decir, la reacción inmediata de un tejido frente a una agresión.

Los signos de la inflamación, ya observadas desde la época de Hipócrates, fueron ordenados como los cuatro signos cardinales de la inflamación por Celsus (año 30 AC)²³

- Rubor (enrojecimiento o eritema).
- Tumor (aumento de volumen local, hinchazón, edema).
- Calor (aumento de la temperatura local).
- Dolor.

A ellos, posteriormente, se agregó un quinto signo, que es la impotencia funcional del órgano afectado. Así actualmente, reconocemos cinco signos clásicos de la inflamación : eritema (rubor), edema (tumor), calor, dolor e impotencia funcional.²³

4.3 Etiología del proceso inflamatorio

Una clasificación muy amplia de los agentes capaces de producir la inflamación es

- * Agentes físicos (traumatismos, radiaciones etc.)
- * Agentes químicos (cáusticos, irritantes, etc.)
- * Agentes biológicos (virus, bacterias, hongos, rickettsias, etc.)

Frente a cualquiera de las causas mencionadas, el tejido conectivo vascularizado vivo reaccionará con un proceso inflamatorio agudo, en que se manifestará generalmente por los cinco signos descritos anteriormente.²³

4.4 Mediadores de origen mastocitario en la inflamación aguda

Bajo el nombre genérico de mediadores químicos de la inflamación se engloban todas las sustancias que tienen acción directa sobre las células inflamatorias y/o los vasos sanguíneos, o las que intervienen en reacciones químicas previas, que darán lugar a compuestos vasoactivos o de acción sobre las células inflamatorias.

En términos generales, podemos decir que los fenómenos vasculares y celulares de la inflamación se deben a la acción de los mediadores químicos, liberados o generados por la acción del agente etiológico. Estos mediadores tienen diferente origen, pudiendo ser plasmáticos o tisulares.²³

4.4.1 Función del mastocito en la inflamación

El mastocito juega un rol crucial en el proceso inflamatorio, además de sus funciones en las reacciones alérgicas.

A pesar de las diferencias morfológicas con el basófilo, su similitud funcional es amplia, tanto así que se les considera parte de un sistema, en el cual el mastocito es el componente tisular y el basófilo el circulante.

Los mastocitos se encuentran en todo el tejido conectivo, especialmente en la vecindad de arteriolas, vénulas y en vasos mayores; su forma varía según su ubicación topográfica. Son numerosos pero difíciles de ver con técnicas histológicas corrientes. Se caracterizan por una gran cantidad de gránulos muy densos en el citoplasma, redondos u ovalados, cuyo número va aumentando a medida que la célula envejece, y que contienen un número de sustancias biológicamente activas.²³

El mastocito activado es capaz de liberar una gran diversidad de mediadores químicos, incluyendo aminas vasoactivas, proteasas, citocinas, derivados lipídicos, proteoglicanos, etc., los que afectan y regulan la función de las células adyacentes y también el metabolismo de la matriz extracelular del tejido conectivo.

Los mastocitos se encuentran en órganos ricos en tejido conectivo cercanos a vasos sanguíneos y nerviosos y en tejidos epiteliales como glándulas mamaria, pulmón, membranas serosas, piel y otros. Su citoplasma es rico en gránulos con membranas y cuerpos lipídicos. Estos gránulos contienen proteoglicanos ácidos (aniónicos) que se unen a colorantes básicos (metacromáticos). Aunque morfológicamente similares hay ciertas diferencias funcionales entre mastocitos procedentes de diferentes tejidos. Son, por lo tanto una población heterogénea.²³

Estudios histoquímicos y bioquímicos de mastocitos humanos han demostrado la existencia de dos fenotipos celulares; una población predominantemente en pulmón y mucosa gastro-intestinal, que se caracteriza por contener gránulos citoplasmáticos ricos en tripsa (proteína neutra) y la otra, que predomina en piel y submucosa gastro-intestinal, cuyos gránulos contienen tripsa y quimasa (ambas proteasas neutras).³¹

4.4.2 Mecanismo de activación y degranulación del mastocito

El proceso de degranulación del mastocito comienza cuando dos moléculas IgE adyacentes, asociadas en la superficie de la célula por los receptores Fc, son entrecruzados por un alérgeno (antígeno) o por factores no inmunológicos. El proceso de degranulación es una exocitosis, manteniendo la integridad de la célula, exponiendo el contenido del gránulo al microambiente y permitiendo así su vaciamiento. Primero se fusionan la membrana plasmática con la de los gránulos de ubicación periférica. Después se van fusionando las membranas adyacentes, reclutando a los gránulos que están más al interior de la célula. Este fenómeno de exocitosis compuesta hacen que se formen verdaderas cavidades que se abren al exterior.²⁵

La secuencia de fenómenos bioquímicos de este proceso se inicia con la unión de un agente estimulante a un receptor en la membrana del mastocito.

Los factores que pueden inducir la degranulación no inmune del mastocito son:²³

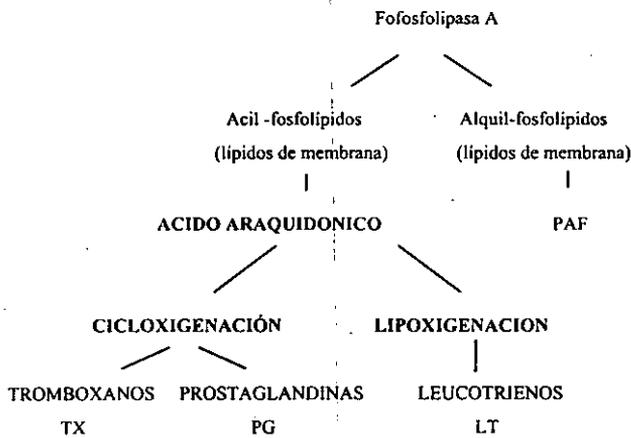
- * Agentes físicos: traumatismos, calor, radiación
- * Agentes químicos: como sustancias irritantes, caústicos, etc
- * Condiciones de hipo e hiperosmolaridad
- * Anafilotoxinas: C3a y C5a.
- * Proteínas cariónicas lisómicas.
- * Neurotransmisores noradrenalina.
- * Toxinas: bacterianas, de insectos u otras.
- * Polímeros: dextran, polivinilpirrolidina.
- * Neuropeptidos: sustancia P, somatostatina.
- * Interleucina 8.
- * Ionóforos de calcio.
- * Drogas.

La degranulación del mastocito conduce a la liberación de mediadores químicos y éstos se agrupan como lo muestra la siguiente tabla:²³

MEDIADORES QUIMICOS DEL MASTOCITO
Mediadores preformados de liberación rápida
Histamina
Serotonina - Arilsulfatasa A
Factores quimiotácticos para eosinófilos
Factores quimiotácticos para neutrófilos
Mediadores preformados de liberación lenta
Heparina
Quimasa
Peroxidasa
Arilsulfatasa-B
Triptasas
IF-A
Mediadores de neoformación lipídicos
Prostaglandinas PG
Tromboxano TX
Leucotrienos LT
Factor activador de plaquetas PAF
Mediadores de neoformación proteicos
Interleucinas: 1,2,3,4,5 y 6
GM-CSF (Factores estimuladores de colonias)
TNF (Factor de necrosis tumoral)
INF γ (Interferón gamma)

4.4.3 Mediadores lipídicos de neoformación

Como resultado del proceso de activación y degranulación mastocitaria se produce la estimulación de la síntesis de mediadores que son derivados lipídicos del ácido araquidónico.²³



4.5 Metabolismo del ácido araquidónico

Casi todas las células de los mamíferos, excepto los glóbulos rojos, producen prostaciclina, tromboxanos y leucotrienos (conocidos colectivamente como eicosanoides, ya que todos son compuestos C₂₀). Los eicosanoides, lo mismo que las

hormonas, ejercen efectos fisiológicos importantes actuando en concentraciones estrictamente bajas. Por ejemplo regulan³⁸

1. La respuesta inflamatoria, sobre todo cuando afecta a las articulaciones (artritis reumatoide), a la piel (psoriasis) y a los ojos.
2. La producción del dolor y la fiebre.
3. La regulación de la presión sanguínea.
4. La inducción de la coagulación de la sangre.
5. El control de varias funciones reproductoras tales como la inducción del parto.
6. La regulación del ciclo sueño/vigilia.

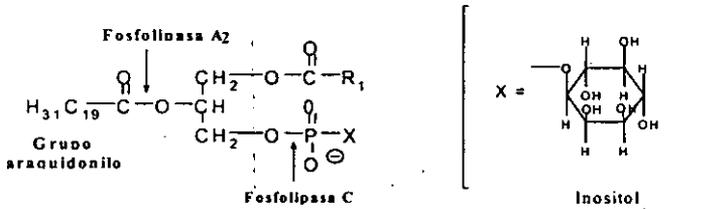
Los eicosanoides al igual que las hormonas son mediados intracelularmente por AMP_c, sin embargo, los eicosanoides a diferencia de las hormonas, no son transportados por la corriente sanguínea a sus sitios de acción, mas bien son mediadores locales; es decir, que actúan en el mismo entorno en el que se sintetizan (algunas se descomponen al cabo de unos minutos o menos *in vitro*).³⁸

El araquidonato se sintetiza a partir del ácido linoleico y se acumula en las membranas de las células esterificado al carbono (2) del glicerol del fosfatidilinositol y de otros fosfolípidos. La producción de metabolitos del araquidonato está controlada por la velocidad de liberación de estos fosfolípidos a través de tres rutas alternativas.³⁸

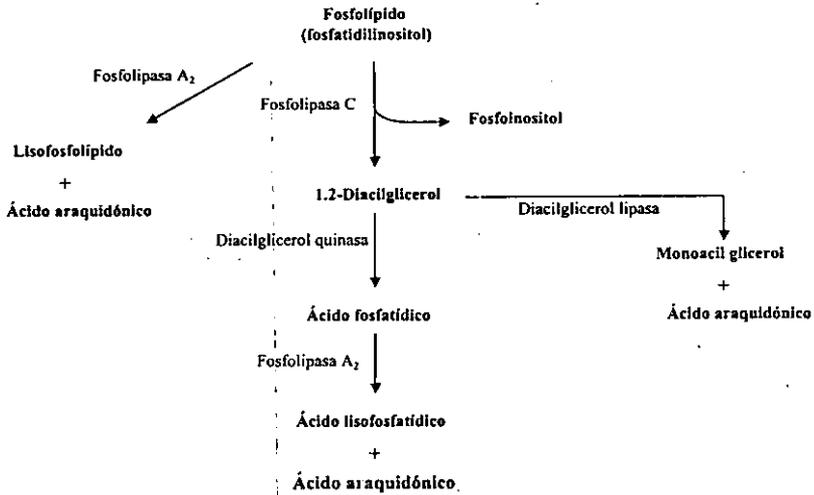
1. La fosfolipasa A₂ hidroliza los grupos acilo en el carbono (2) de los fosfolípidos.
2. La fosfolipasa C hidroliza específicamente el grupo de cabeza del fosfatidilinositol a fin de rendir un 1,2-diacilglicerol, que fosforila por la diglicerol quinasa a ácido fosfatídico, que es un sustrato de la fosfolipasa A₂
3. El 1,2-diacilglicerol puede hidrolizarse también directamente por la diacilglicerol lipasa

Grupos de ruptura hidrolítica mediada por fosfolipasas A₂ y C.

El grupo polar de cabeza X, es frecuentemente inositol³⁸



Rutas de liberación del ácido araquidónico
de los fosfolípidos ³⁸



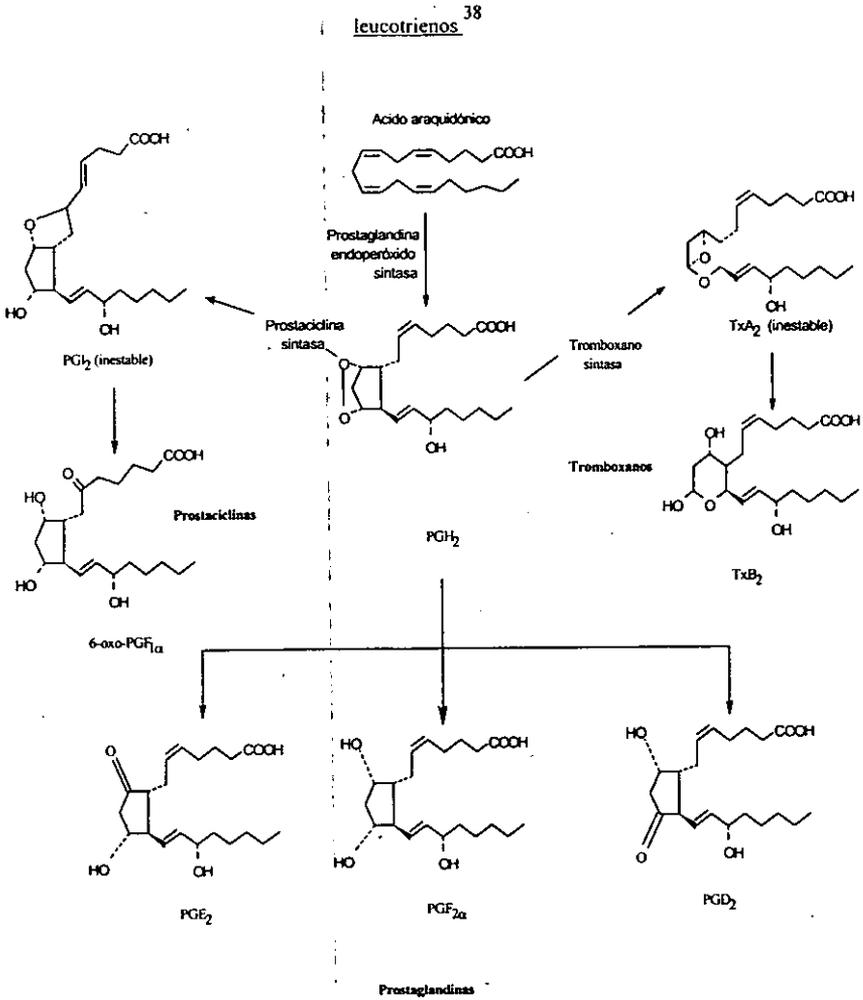
4.5.1 Ruta cíclica del metabolismo del ácido araquidónico

La primera etapa en la ruta cíclica del metabolismo del araquidonato está catalizada por la prostaglandina endoperóxido sintasa. Esta enzima contiene dos actividades catalíticas: una actividad de ciclooxigenasa y una actividad de hidroxidasa. La primera cataliza la adición de dos moléculas de O₂ al ácido araquidónico, formando

endoperóxidos inestables como prostaglandinas H₂ y G₂ que son rápidamente convertidos en prostaciclina y prostaglandina de las series D, E, F y a tromboxanos A₂ y B₂. Esto varía según el tipo celular que lo produce. La última media una reacción dependiente del glutatión, que convierte a la función hidroperóxido de la PGG₂ en un grupo OH (PGH₂). La PGH₂ es el precursor inmediato de todas las prostaglandinas de la serie 2, las prostaciclina y los tromboxanos.³⁸

Los mastocitos humanos tienen como producto principal de la vía de la ciclooxygenación la PGD₂. El basófilo, en cambio, produce pequeñas cantidades de los productos de la vía de la ciclooxygenación³⁸. La PGD₂ se une a los receptores en las células de la musculatura lisa y actúa como vasodilatador y broncoconstrictor, estimula la liberación de histamina sólo desde los basófilos, pero no de los mastocitos.¹ Las plaquetas contienen la tromboxano sintasa, que median en la formación del tromboxano A₂ (TxA₂), un vasoconstrictor y estimulador de la agregación de las plaquetas (etapa inicial en la coagulación de la sangre). Las células endoteliales vasculares contienen prostaciclina sintasa, que cataliza la síntesis de prostaciclina I₂ (PGI₂), un vasodilatador e inhibidor de la agregación de las plaquetas. Estas dos sustancias actúan oponiéndose, con lo que mantienen un balance en el sistema cardiovascular.³⁸

Ruta cíclica del metabolismo del ácido araquidónico conduce a las prostaglandinas, tromboxanos y



4.5.2 Ruta lineal del metabolismo del ácido araquidónico

Los leucotrienos son sintetizados por una variedad de glóbulos blancos, células mastil (células del tejido conjuntivo derivadas de los tejidos que forman la sangre, que segregan sustancias que median las reacciones inflamatorias y alérgicas), así como por el pulmón, bazo, cerebro y corazón

La primera reacción en la conversión del araquidonato a leucotrienos es la oxidación catalizada por la lipoxigenasa en las posiciones 5, 12 o 15 para formar ácidos hidroperoxieicosatetraenoicos (HPETEs), sustancias que por si mismas, no son mediadores fisiológicos. Se cree que la reacción consiste en la separación de un átomo de hidrógeno de la unidad 1,4-pentadieno seguida de la adición de O_2 y después la readición del átomo de hidrógeno. Los diferentes tipos de células contienen lipoxigenasas con especificidades características.³⁸

El 5-HPETE, producto de la oxidación del ácido araquidónico catalizada por la 5-lipoxigenasa se convierte en peptidoleucotrienos, formando en primer lugar un epóxido insaturado, leucotrieno A_4 (LTA_4). La glutathion-S-transferasa cataliza a continuación la adición del grupo sulfhidrilo del glutathion al epóxido, formando el primero de los peptidoleucotrienos, leucotrieno C_4 (LTC_4). La γ -glutamilttransferasa separa ácido glutámico convirtiendo LTC_4 en leucotrieno D_4 (LTD_4). Este último se convierte en leucotrieno E_4 (LTE_4) por una dipeptidasa que elimina glicina. LTA_4 puede convertirse también en leucotrieno B_4 (LTB_4)³⁸, que en el mastocito este leucotrieno es muy importante ya que estimula la secreción de glicoproteínas de mucosas a nivel de las vías

aéreas pulmonares, es un potente factor quimiotáctico para PMN y eosinófilos, aumenta la adherencia, estimula la agregación y aumenta la expresión de receptores C3b en estas células. También el leucotrieno (LTB₄) inhibe la proliferación de las células T helper y estimula la proliferación de los linfocitos T supresores. Otra acción importante del LTB₄ es aumentar la expresión de la actividad de las células citotóxicas a través de un mecanismo independiente del tromboxano.²³

Los leucotrienos se unen a receptores específicos en células del músculo liso (diferentes de los receptores de PG-D2) y provocan broncoconstricción prolongada.

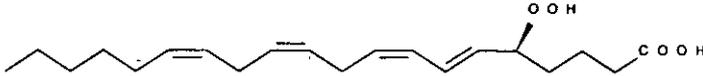
En la piel estos leucotrienos producen reacciones de eritema y tumefacción de larga duración. Los leucotrienos C4, D4, y E4 conforman lo que antiguamente se denominaba "sustancia de reacción lenta de anafilaxia (SRS-A)" y actualmente se consideran los principales mediadores de la broncoconstricción en el asma alérgico.³⁸

Ruta lineal del metabolismo del ácido araquidónico²³

Acido araquidónico

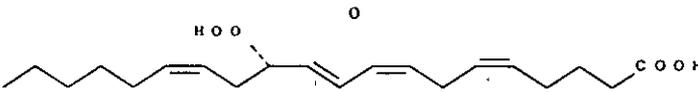


↓
"Ruta lineal"
(lipoxygenasas)

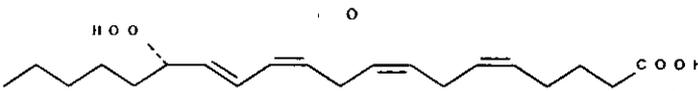


→ Leucotrienos

Acido 5-hidroperoxieicosatetraenolco
(5-HPETE)



Acido 12-hidroperoxieicosatetraenolco
(12-HPETE)



Acido 15-hidroperoxieicosatetraenolco
(15-HPETE)

El tercer mediador lipídico de neoformación mastocitaria se llama factor activador de plaquetas (PAF). Este mediador tiene acción directa de broncoconstricción, provoca la retracción de las células endoteliales y relaja la musculatura lisa vascular.

También tiene efectos tisulares potentes: puede producir agregación plaquetaria de monocitos y neutrófilos, quimiotaxis de neutrófilos, activación del estallido respiratorio, y formación de leucotrienos. El PAF es muy hidrofóbico y rápidamente destruido por enzimas plasmáticas.²³

4.6 Movilización de las células al foco inflamatorio

Gran parte de los mediadores solubles de la inflamación tienen como función atraer al foco a las células efectoras, principalmente neutrófilos, macrófagos y eosinófilos. Para llegar al foco inflamatorio, las células circulantes -una vez recibido el estímulo quimiotáctico- cumplen las siguientes etapas:²³

1. Los leucocitos se marginan en la corriente sanguínea
2. Luego se adhieren a la pared endotelial (moléculas de adhesión)
3. Posteriormente, con movimientos ameboides, atraviesan la pared de capilares y vénulas por los espacios intercelulares (diapédesis)

4. Una vez fuera de los vasos sanguíneos avanzan dirigidamente hacia el foco inflamatorio, fenómeno denominado quimiotaxis. Comparativamente la velocidad de avance de PMN neutrófilos es mayor que la de los monocitos.
5. Finalmente se realiza la fagocitosis, con la cual se persigue llegar a la eliminación del agente causal de la inflamación.

V. ACTIVIDAD ANTI-INFLAMATORIA DEL TRICLOSAN Y SU APLICACION EN PRODUCTOS DESTINADOS AL CUIDADO DE LA PIEL

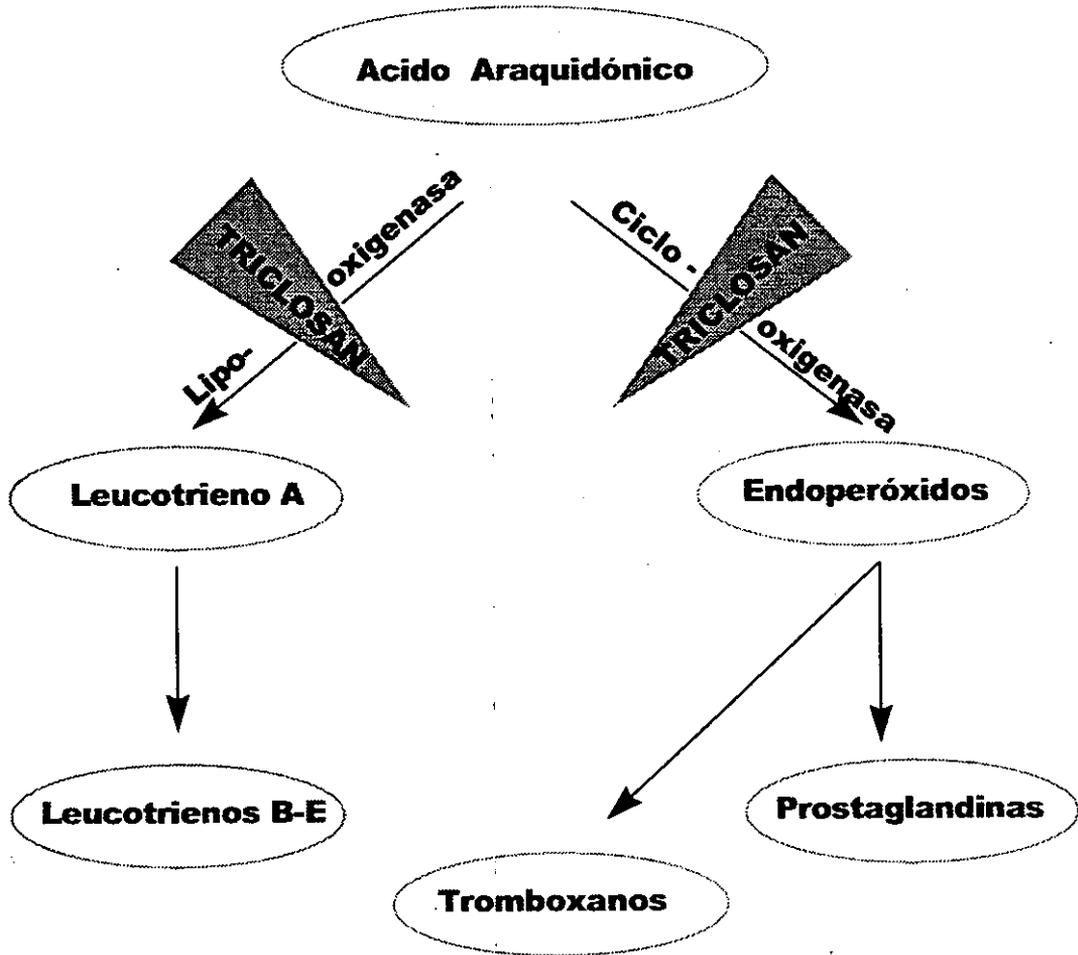
5.1 Mecanismo de acción en el proceso inflamatorio

El efecto anti-inflamatorio del triclosán comenzó a estudiarse desde hace aproximadamente 10 años, las investigaciones realizadas se han publicado desde el año 1993, centrado su aplicación únicamente en los problemas que se presentan en la cavidad oral, como es el caso de la gingivitis, sin embargo, recientemente también se está estudiando el efecto del triclosán en la piel humana, lo que haría posible ampliar su aplicación en productos para el cuidado de la misma.

Los estudios indican que el triclosán tiene un efecto directo inhibitorio sobre las enzimas principales involucradas en la ruta del metabolismo del ácido araquidónico, lo que permitiría la reducción en la formación de metabolitos pro-inflamatorios como son las prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos.

El posible mecanismo de acción del triclosán se muestra a continuación:

MECANISMO DE ACCION DEL TRICLOSAN



5.2 Efecto sobre la histamina

En un estudio realizado por (Van Neste, 1992) en la piel, permitió evaluar la actividad anti-inflamatoria del triclosán, demostró que éste puede inhibir los efectos provocados por la histamina.²⁴

La histamina es un mediador vasoactivo que provoca la contracción del músculo liso, se encuentra preformada en los gránulos de los mastocitos y basófilos, por lo que las concentraciones tisulares son particularmente altas en intestino, pulmón y piel. Las consecuencias clínicas de la liberación de histamina en piel, incluyen reacciones de pápula asociadas con prurito y eritema. La histamina ejerce su función fisiológica al interactuar con cualquiera de sus tres receptores denominados, H1, H2 y H3.

El presente estudio se llevo a cabo *in vivo* utilizando nueve voluntarios que participaron en una doble prueba, en las cuales se aplicaron parches en el antebrazo de cada sujeto con el siguiente procedimiento:

Para el primer ensayo, la piel fue tratada durante 1 hora con triclosán y posteriormente se aplico la histamina.

Para el segundo ensayo, primero se indujo la reacción de la histamina en la piel y al final se aplico el triclosán.

Basándose en estudios previos, de que el triclosán penetra en la dermis de la piel (Black, 1975 y Waaler, 1993), Barkvoll & Rølla en 1994, demostraron que este compuesto clorado, reduce marcadamente el tamaño del eritema (inflamación) formado en la piel, cuando se induce primero en ella la acción de la histamina y cuando es pre-tratada la piel con triclosán inicialmente y al final con histamina, este solo tuvo un ligero efecto sobre la reducción del eritema, lo que indica que el triclosán no previene la inflamación.²⁴

Existen varias teorías para tratar de explicar el efecto del triclosán sobre la piel después de la administración de la histamina:²⁴

1. La histamina en el tejido subdermal puede ser inactivada por el triclosán probablemente por interacción directa de la molécula del triclosán con la histamina.
2. El triclosán puede bloquear los receptores H1 necesarios para el efecto de la histamina.
3. Puede ocurrir la supresión de la síntesis de las prostaglandinas (Coleman et. al. 1993), o posiblemente de algunos otros mediadores de la inflamación.

5.3 Efecto sobre mediadores de la inflamación gingival.

La contribución del triclosán en atención de la inflamación gingival generalmente es atribuida a su actividad antimicrobial y antiplaca, sin embargo, estudios recientes (Waele & Rölla, 1993) han reportado que el triclosán puede tener efecto anti-inflamatorio directo, en los tejidos gingivales.

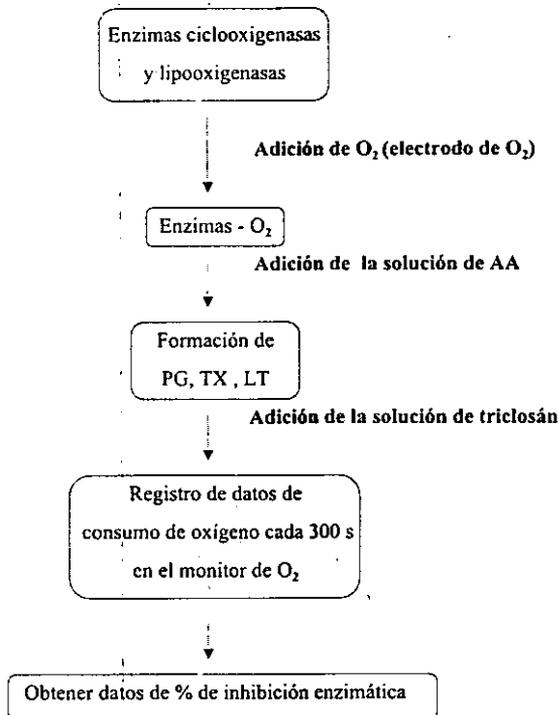
El propósito del estudio realizado por Gaffar y cols en 1995, fue dilucidar el efecto del triclosán sobre la producción de metabolitos pro-inflamatorios del ácido araquidónico. Para la realización de dicho estudio se utilizó una formulación específica del triclosán y se bloqueó su actividad anti-bacterial usando un exceso de tween 80 (surfactante no iónico), con la finalidad de demostrar que el efecto anti-inflamatorio del triclosán es independiente de su acción en la formación de la placa dentobacteriana.³⁹

Para confirmar su actividad anti-inflamatoria se realizó un doble ensayo.¹²

En el primer ensayo directo de inhibición de enzimas, el método aplicado fue el descrito por Van Ouderaa (1977) y Dewhirst (1980), el cual permite examinar la naturaleza inhibitoria de triclosán sobre varias enzimas involucradas en la ruta metabólica del ácido araquidónico. Las enzimas utilizadas fueron ciclooxigenasa 1 (prostaglandina H sintasa 1, obtenida de vesículas seminales de carnero), ciclooxigenasa 2 (prostaglandina H sintasa 2, obtenida de placenta de borrego), 5-lipooxigenasa (araquidonato 5-

lipooxigenasa, obtenida de la papa) y 15-lipooxigenasa (araquidonato 15-lipooxigenasa, obtenida de semilla de soya).¹²

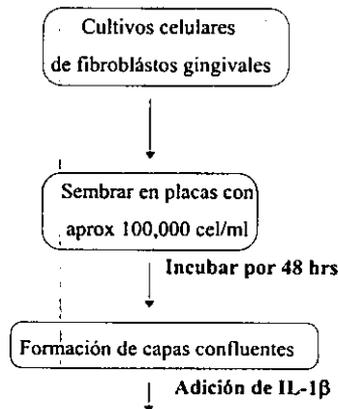
El principio de este ensayo es adicionar oxígeno a las enzimas ciclooxigenasa y lipooxigenasa con la finalidad de inducir la formación de metabolitos pro-inflamatorios del ácido araquidónico.

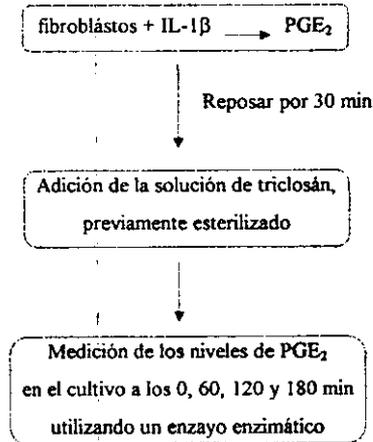


Esquema del proceso

La prueba se realiza en un sistema cerrado donde se colocan las diferentes concentraciones de las enzimas, incorporando oxígeno por medio de un electrodo, la reacción inicia con la adición de ácido araquidónico, inyectado por un capilar insertado por una ranura del lado del electrodo de oxígeno, los datos de consumo de oxígeno son registrados cada 300 segundos. La prueba se lleva a cabo con y sin triclosán a cinco diferentes concentraciones, con la finalidad de analizar la acción de las enzimas, este es incorporado al final después de la aplicación del ácido araquidónico.¹²

En el segundo ensayo se utilizaron cultivos celulares para observar el efecto del triclosán sobre la producción de prostaglandina E₂ inducida por la adición de IL-1 β en fibroblastos gingivales humanos. La IL-1 β es producida por los tejidos tisulares y sus niveles han sido correlacionados con el grado de inflamación gingival.





Los fibroblastos gingivales fueron sembrados en placas con aproximadamente 100,000 cel/ml cada una e incubado por 48 horas hasta la formación de monocapas confluentes, utilizando dos controles; un negativo sin tratamiento y el segundo positivo con IL-1 β .¹²

El triclosán se disuelve en etanol, cuidando que la concentración del disolvente no excediera de 0.5 % y con ello evitar que pudiera interferir en la prueba, posteriormente la solución de triclosán se esterilizo por filtración.

A cada placa se le adicionó IL-1 β para estimular la producción de PGE₂ y después de 30 minutos se incorporó el triclosán a las cinco diferentes concentraciones.¹²

Se determinó la cantidad de PGE₂ a los 0, 60, 120 y 180 minutos en cada cultivo celular. Los niveles de PGE₂ fueron medidos usando una prueba de inmunoensayo enzimático.¹²

Como resultado de esta investigación se encontró que el triclosán inhibió ambas rutas metabólicas del ácido araquidónico, la ciclooxigenasa y lipooxigenasa con similar eficacia, por ejemplo, la concentración de inhibición al 50 % del triclosán contra la ciclooxigenasa fue 43 μM mientras que por la 5-lipooxigenasa fue de 44 μM.

En el ensayo efectuado en los cultivos celulares se observó que el triclosán inhibió la producción de PGE₂ inducida por la IL-1β en fibroblastos gingivales, de manera dependiente de la concentración, teniendo efecto aún, a la mínima concentración utilizada en el estudio que fue 6.9 μM.¹²

En otro estudio realizado de igual forma sobre fibroblastos gingivales humanos, se (Modéer, et.al. 1996) examinó el efecto de triclosán en la biosíntesis de PGE₂ estimulado con IL-1β y además con el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNFα), demostrándose que al igual que la IL-1β, el TNFα favorece la liberación del ácido araquidónico debido a un incremento de la actividad de fosfolipasa A₂ y de esta manera inducir la formación de prostanoides.²⁷

El mecanismo por el cual el triclosán interfiere con la señal de transducción de la IL-1 β y del TNF α , todavía no está claro, sin embargo, la actividad del triclosán puede ser debida a un efecto inespecífico en la membrana celular, creando de alguna forma interferencias en el tráfico de señales o interaccionando con el ácido araquidónico, obteniendo como resultado un decremento en la formación de prostanoïdes.

Esta teoría resulta probable ya que el triclosán es una molécula lipo-soluble.²⁷

Como ya se menciona, la IL-1 β induce la expresión de la enzima COX, ocasionando un incremento en los niveles de PGE₂ por lo que un decremento en los niveles de esta enzima puede ser otra razón de la disminución de PGE₂ en presencia de triclosán.²⁷

5.4 Protección contra el daño ocasionado por el tensoactivo Lauril Sulfato de Sodio

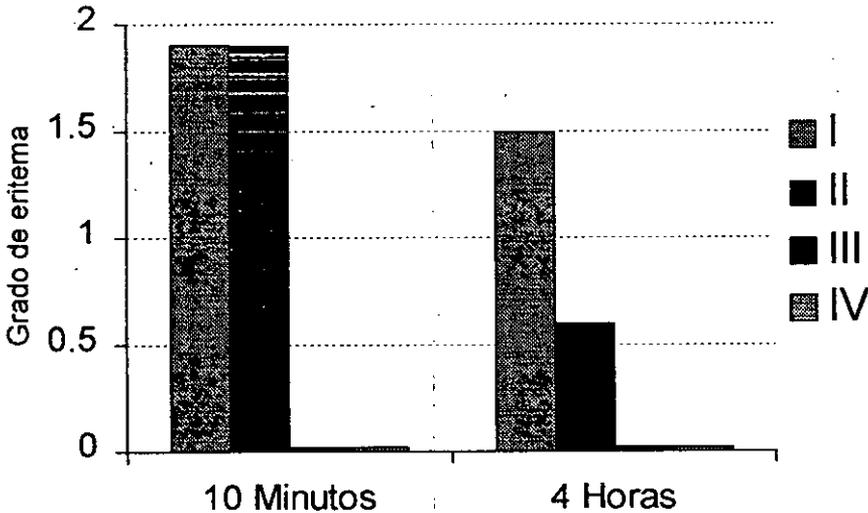
Barkvoll & Rolla (1994) en un estudio dermatológico demostraron que el triclosán, puede reducir los daños ocasionados por el lauril sulfato de sodio, ya que este tensoactivo aplicado a la piel provoca desnaturalización de las proteínas constituyentes de la capa córnea y de esta manera ocasionar irritación e inflamación³. El LSS es el detergente que se incluye con mayor frecuencia en jabones, shampoo, pastas dentales, desodorantes, enjuagues bucales, debido a sus excelentes propiedades como agente limpiador y espumante.¹⁴

En este estudio participaron 10 voluntarios saludables; 6 mujeres y 4 hombres de aproximadamente 46 años de edad. Se colocaron en el antebrazo de cada sujeto 4 parches conteniendo:¹⁴

I. 1 % LSS, II. 1 % LSS, III. 1 % LSS con 0.3 % triclosán y IV. Agua. Se dejaron actuar en la piel de cada sujeto por un lapso de 24 horas e inmediatamente después de haber transcurrido este tiempo se aplicó en el lugar de la exposición de cada uno de los parches el siguiente tratamiento:

I. 0.9 % NaCl, II. 0.3 % triclosán, III. Nada y IV. Nada

Los resultados obtenidos en el estudio se muestran a continuación:



Se observaron y registraron los cambios macroscópicos que ocurrían en los sitios de exposición a los 10 minutos y a las 4 horas después de la remoción del parche, reportándose que la aplicación de 1 % de LSS causó una fuerte irritación en la piel la cual no disminuye al tratamiento con NaCl y se presenta una mínima reducción con 0.3 % de triclosán. Por otro lado la mezcla del triclosán con el LSS no ocasionó ningún tipo de daño en la piel de los sujetos, manteniéndose el resultado a los dos tiempos del

del estudio. Además el TCS exhibe un efecto prolongado en la piel el cual se observa a las cuatro horas.¹⁴

Como anteriormente se menciono el LSS es un surfactante comúnmente utilizado en la industria cosmetica, por sus propiedades espumantes y de limpieza, pero también es causante de fuertes irritaciones en la piel, como resultado de esta investigación se puede concluir que resulta conveniente utilizar una mezcla de LSS con triclosán, mejorando indudablemente de esta manera el producto que se desee obtener.

5.5 Efecto contra la exposición a la radiación ultravioleta

La exposición exagerada y sin protección a la radiación U.V provoca daño en la piel que va desde la dilatación de los vasos sanguíneos, inflamación y cáncer.⁸ Los procesos de inflamación en la piel y membranas de las mucosas son activadas por mediadores locales especiales de la inflamación.

Barkvoll & Røla (1994) recientemente demostraron las propiedades anti-inflamatorias del triclosán en un estudio *in vivo* en la piel humana, donde fue inducido el eritema mediante la exposición a la radiación ultravioleta.²⁴ En la realización de este estudio participaron 20 voluntarios del sexo masculino y femenino con una edad promedio de 42 años (rango 22-68) los cuales fueron instruídos de no aplicarse cualquier producto tópico tres días antes de iniciar el estudio.²⁴

- El primer día, se determinó la dosis mínima del eritema (MED) de cada sujeto.
- En el segundo día, se marcaron en la espalda de cada voluntario 5 áreas de 1.5 cm² y posteriormente se irradiaron con luz ultravioleta, dejando una distancia entre la piel y la radiación de 50 cm.

Al término de la irradiación se midieron los eritemas ocasionados por la exposición en cada sujeto. Inmediatamente y seis horas después de la irradiación se aplicaron 2mg por cm² de cada uno de los siguientes productos de ensayo:²⁴

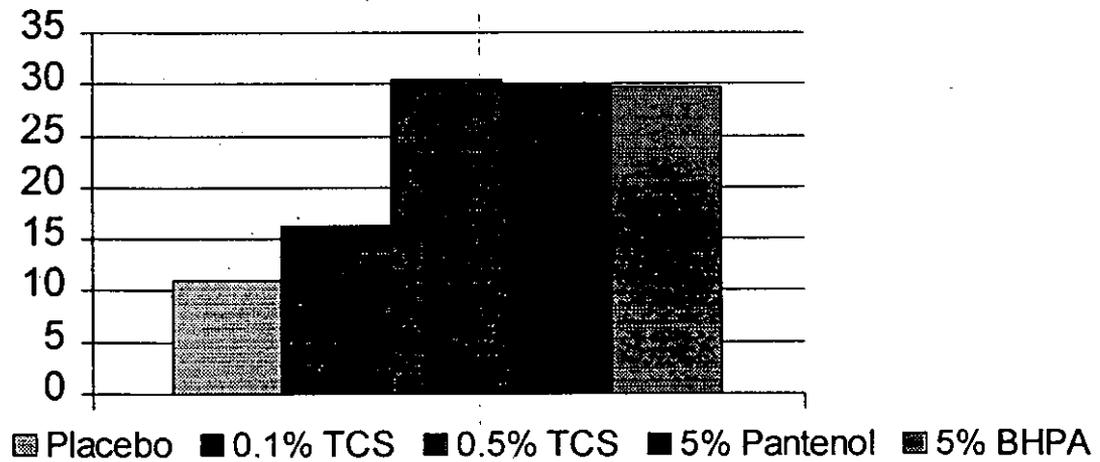
1. Placebo
2. 0.1 % Triclosán en formulación I
3. 0.5 % Triclosán en formulación I
4. Productos del mercado conteniendo 5% pantenol
5. Productos del mercado conteniendo 5% BHPA

Utilizando como control un área no tratada.

veinticuatro horas después de la irradiación (18 horas después del último tratamiento con los productos de ensayo) el enrojecimiento del eritema fue determinado usando un cromaméetro (Model CR-300, Minolta, Osaka, Japón).²⁴

La reducción del enrojecimiento después del tratamiento del eritema con los productos de prueba fueron calculados y el porcentaje de reducción está dado en la gráfica siguiente:

Gráfica de la reducción del eritema en la piel después del tratamiento con triclosán



TCS: Triclosán BHPA: 4-Butoxy-N-hidroxyfenil-acetamida

La formulación con la baja concentración de triclosán mostró una moderada reducción del enrojecimiento 24 horas después de la aparición del eritema.²⁴ El tratamiento de la inflamación con la formulación conteniendo 0.5 % del triclosán mostró una marcada reducción del enrojecimiento en comparación con los controles positivos (5 % Pantenol y 5 % BHPA)²⁴

El estudio demostró que la eficacia de la actividad anti-inflamatoria del triclosán en el eritema U.V depende de la concentración del mismo, que ha mayor concentración aumenta la eficacia del triclosán.²⁴

5.6 Aplicaciones en productos destinados al cuidado de la piel.

Cuando este agente anti-bacterial se introdujo a la industria farmacéutica así como a la cosmética bajo la patente de triclosán como marca Irgasán DP 300[®], se habló de sus características especiales, por ejemplo: su amplia actividad contra bacterias gram positivas y gram negativas³⁰, así como de su actividad antimicótica, su estabilidad hidrolítica, su buena tolerancia cutánea entre otras de sus propiedades: se llegó a la conclusión de que su empleo es apropiado en los campos donde las exigencias higiénicas son demandantes, como en medios hospitalarios y lugares en que la higiene básica es insuficiente y como medida de prevención.³⁶

Por lo tanto se determinó que el triclosán es una sustancia activa anti-bacterial que gracias a su elevada eficacia y a sus favorables propiedades de elaboración y estabilidad, así como a su comportamiento no tóxico³⁰ y a su comportamiento en piel y mucosas se ha empleado en productos tópicos de higiene personal.⁴

La introducción del triclosán en la industria cosmética como un inhibidor de mediadores inflamatorios tales como las prostaglandinas en acción conjunta a su amplio espectro anti-bacterial en piel y mucosas haría del triclosán un excelente compuesto para ser incorporado exitosamente en formulaciones dedicadas al cuidado de la piel.⁴

A continuación describimos diferentes campos en los cuales podemos aplicar la propiedad anti-inflamatoria que el triclosán presenta.

Productos para después de afeitarse

El proceso de afeitado ocasiona en la piel irritación e inflamación, aunado a esto los productos comerciales usados para este fin, contienen tensoactivos que incrementan el daño en la piel.⁴⁰

Por estas razones este compuesto clorado resulta ser un ingrediente ideal para mejorar el valor de productos para afeitarse combinando su actividad anti-inflamatoria y anti-irritante obteniendo de la misma manera un valor agregado de suavidad a la piel.⁴⁰

Productos para rosaduras de pañal

Los productos para el cuidado de la piel del bebe tienen como objetivo protegerla de un medio hostil, limpiarla a fondo de suciedad, y mantenerla seca y fresca.

Existe una agresión exclusiva de los bebes llamada salpullido del pañal, este estado se origina por el uso de ropas ajustadas, orina y defecación, lo que proporciona de este modo un ambiente cálido, húmedo y nutritivo para la proliferación de bacterias que descomponen la orina causando inflamación y enrojecimiento de la piel infantil.⁴⁰

Debido a la baja toxicidad que el triclosán presenta, así como a las propiedades que se le atribuyen este producto clorado resulta ser un ingrediente activo benéfico para ser utilizado en la piel del bebé.²⁰

Productos para problemas de la piel

El triclosán puede inhibir el desarrollo de las bacterias involucradas en algunos problemas que se presentan en la piel como las causantes de la aparición del acné¹¹

El acné es una enfermedad degenerativa de la piel que ocasiona enrojecimiento e inflamación de la misma causadas por erupciones conocidas como furúnculos provocados por bacterias que son capaces de dañar las capas superficiales de la piel provocando dolor.⁴⁰ La incorporación de la propiedad anti-inflamatoria del triclosán a los productos dermocosméticos orientados hacia este fin, ayudaría indudablemente a complementar su acción.

Productos para la higiene bucal

Debido a las propiedades que el triclosán presenta y a que interfiere con el ciclo de vida de las bacterias, comportándose como bactericida y bacteristático y a sus antecedentes de seguridad, se ha incorporado en la odontología preventiva como ingrediente en pastas dentales y enjuagues bucales junto con otros agentes, en un intento por incrementar la efectividad antiplaca de dichos productos.²²

Como ya se menciono este compuesto clorado interfiere e inhibe la producción de mediadores inflamatorios y sugiere que puede ser un aspecto de su efecto clínico sobre el desarrollo de la gingivitis conjuntamente a su efecto anti-bacterial.

Algunos estudios realizados por las compañías químicas Colgate-Palmolive y Unilever han determinado que el triclosán tiene un marcado efecto sobre la reducción de la gingivitis, debido a que exhibe un efecto anti-inflamatorio, puesto que reduce la reacción en la piel y mucosas ocasionadas por el lauril sulfato de sodio, ya que causa descamación y un dolor ardiente en la mucosa oral.³⁴

También se han realizados estudios, sobre enjuagues bucales que contienen triclosán observándose que tienen un efecto favorable sobre la incidencia de úlceras aftosas recurrentes.³⁵

Productos para el cuidado de los pies

Debido a su larga y duradera eficacia antibacterial del triclosán contra el mal olor de los pies causados por bacterias como *Micrococcus luteus*, es este un ingrediente ideal para ser usado en un amplio rango de productos para el cuidado de los pies.¹⁹

El triclosán provee también protección contra dermatofitos (Ej. *Tricofiton mentagrofites*) y puede por lo tanto ayudar a prevenir el pie de atleta.¹⁹

Este tipo de enfermedades ocasionan daños degenerativos en la piel por lo que el triclosán ofrece un efecto adicional reduciendo la inflamación provocada por dicha afección.⁴¹

Desodorantes

El hombre ha intentado por años liberarse de olores corporales desagradables, ciertamente el olor más desagradable es el que procede de las axilas, el mal olor es debido principalmente a la descomposición bacteriana del sudor.⁴⁰ El triclosán puede reducir el número de estas bacterias y así controlar por horas olores no deseados.

La mayoría de las formulaciones desodorantes incluyen tensoactivos capaces de provocar una fuerte irritación en la piel como es el caso del lauril sulfato de sodio, reduciéndose significativamente los daños con la incorporación del triclosán.^{9, 16}

Productos de protección solar

Es indudable que la exposición moderada a la luz solar es benéfica y necesaria para el organismo pero, llevada a extremos, es perjudicial, variando desde etapas preelminares de irritación general y de depresión hasta inflamación de la piel.⁸

Uno de los efectos más visibles es la degeneración de las células córneas de la piel, posiblemente por desnaturalización de las proteínas que la constituyen produciendo dilatación de los vasos sanguíneos y, consecuentemente, eritema (enrojecimiento e inflamación de la piel).¹⁰

En un estudio realizado (Zafar AB. et.al, 1995 y Gehring W. et.al, 1996), demostraron que el triclosán presenta un efecto benéfico en la dermatitis atópica, que es un serio problema que se presenta en la piel tras una severa exposición a la radiación ultravioleta ocasionando graves lesiones principalmente en la cara.

En dicho estudio se determino que el triclosán, presenta un efecto similar al antibiótico eritromicina, reduciendo de manera significativa el eritema ocasionado en la piel por lo que los autores recomiendan ampliamente el uso del triclosán para el tratamiento del eczema en combinación con el antibiótico.^{13,41}

En otro estudio Sporik E. et. Al, demostró experimentalmente que el triclosán es ideal en el tratamiento de la dermatitis atópica.³³

Productos para la higiene del cabello

Actualmente los shampoos constituyen uno de los principales productos utilizados para la higiene personal. El shampoo contiene agentes tensoactivos con poder detergente, humectante, emulsionante y espumante, con lo cual asegura la limpieza del cabello, dejándolo suave, dócil y fácil de manejar.⁴⁰

El triclosán debido a que presenta un efecto anti-inflamatorio, puede reducir la reacción en la piel ocasionadas por el lauril sulfato de sodio que es uno de los tensoactivos detergentes más usados debido al poder espumante y de limpieza que presenta.¹⁵

Existen también en el mercado shampoos para cuidados especiales cuyo propósito es ayudar a la corrección de anomalías presentes en el cuero cabelludo y el pelo como es la caspa, seborrea y alopecia. La caspa y la seborrea ocasionan inflamación del cuero cabelludo⁴⁰ la cual puede también reducir el triclosán.

Concentraciones recomendadas

La Secretaría de Salud en México permite la incorporación de un máximo de 0.5 % de triclosán en formulaciones dedicadas al cuidado de la piel³², las concentraciones utilizadas varían dependiendo del producto final que se desee obtener.

Incorporación a las formulaciones

Debido a la compatibilidad del triclosán con un extenso número de ingredientes cosméticos y a su elevada estabilidad con la mayoría de las formulaciones, resulta ser un ingrediente activo de fácil incorporación, ya sea, predisuelto o disuelto directamente en la formulación.¹⁹

El triclosán puede ser incorporado a temperaturas elevadas por ser termoestable.²⁰

VI. CONCLUSIONES

El triclosán patentado por la compañía Ciba-Geigy en los años 70's, se introdujo en las industrias farmacéutica y cosmética exitosamente como agente anti-bacterial, de excelente estabilidad hidrolítica, tolerancia cutánea, siendo además un compuesto no tóxico para la salud y el ambiente.

Recientemente se han realizado investigaciones que indican que el triclosán, inhibe enzimas clave en el metabolismo del ácido araquidónico, resultando una reducida formación de metabolitos pro-inflamatorios, como son, las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, incluyendo el bloqueo de la histamina, la IL-1 β , y TNF α .

Compañías como Colgate-Palmolive han intensificado estos estudios en la mucosa oral, tratando de combatir problemas como la gingivitis y la aparición de úlceras recurrentes y han producido productos exitosos para el cuidado oral.

Sin embargo, las investigaciones se han extendido a la inflamación que ocurre en la piel tras diversas causas, como por ejemplo, el daño que se tiene en una severa exposición a la radiación solar, problemas que se presentan en la cara, como, la dermatitis atópica y el acné, también puede reducir los efectos ocasionados por el tensoactivo lauril sulfato de sodio, que es comúnmente utilizado en productos llamados

de enjuague como shampoos, jabones, desodorantes, etc, el cual resulta agresivo para la piel.

El mecanismo por el cual el triclosán interfiere en la ruta metabólica del ácido araquidónico, y en la señal de transducción de la IL-1 β y el TNF α aún no está claro, pero parece ser debido a un efecto inespecífico en la membrana celular, creando de alguna forma interferencias en el tráfico de señales o interaccionando con el ácido araquidónico, en cuanto a la histamina el triclosán parece bloquear los receptores H1 necesarios para esta logre ejercer su efecto en el proceso inflamatorio.

La finalidad de este trabajo fue mostrar, los recientes hallazgos que indican la presencia de actividad anti-inflamatoria en el triclosán.

Esta propiedad hace del triclosán, un compuesto con un futuro prometedor en la industria cosmética, ya que incorporado a las formulaciones, proporciona un valor adicional a productos orientados al cuidado personal, además de impartir un aspecto saludable a la piel.

RECOMENDACIONES

Sería benéfico y recomendable continuar los estudios de la actividad anti-inflamatoria del triclosán, para conocer con mayor detalle el mecanismo de prevención, y que nos ayude, además de tener un efecto anti-bacterial a diseñar productos del cuidado personal que aporten un beneficio a la sociedad.

VII. GLOSARIO DE TERMINOS Y ABREVIACIONES

<i>ABREVIACION</i>	<i>DEFINICION</i>
AA	Acido araquidónico
AMP _c	Adenosinmonofosfato ciclico
BHPA	4-Butoxy-N-Hidroxyfenil-Acetamida
COX	Ciclooxigenasa
GM-CSF	Factor estimulador de colonias
HPETE _s	Hidroperoxieicosatetraenoicos
IFA	Factor pro-inflamatorio de anafilaxia
IL	Interleucinas
INF _γ	Interferón Gamma
LSS	Lauril Sulfato de Sodio
LT	Leucotrienos
PAF	Factor Activador de Plaquetas
PG	Prostaglandinas
PMN	Polimorfonucleares
SRS-A	Sustancia de Reacción Lenta de Anafilaxia
TCS	Triclosán
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
TX	Tromboxanos

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas, Abul "CELULAR AND MOLECULAR IMMUNOLOGY". Edit Mc Graw Hill p.p 313-32 (1995)
2. *Arenas, Roberto* "DERMATOLOGÍA. ATLAS DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO".. Edit . Mc Graw-Hill Iberoamericana. p.p 1-9 México 1987
3. Barkvoll G. & Rølla G. : **TRICLOSAN PROTECTS THE SKIN AGAINST DERMATITIS CAUSED BY SODIUM LAURYL SULPHATE EXPOSURE.** J. Clin Periodontol. 21, 717-719. 1994
4. Bhargava HN; Leonard PA. : **TRICLOSAN: APPLICATIONS AND SAFETY.** Division of pharmaceutical sciences, Massachusetts college of pharmacy. Am. J Infect Control, Jun ; 24(3): 209-18. 1996.
5. Ing. Bosco Boue Peña, Juan. "DIPLOMADO DE COSMETOLOGÍA" Modulos I, II y III. Del 22 de Mayo al 2 de Junio del 2000. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.
6. Bustamante, Olea J.. "SISTEMA TEGUMENTARIO". Edit UTEHA. UNAM Iztacala. p.p 19-35

7. Coleman E.J, A. Eposito, J. Afflitto and Gaffar. : **TRICLOSAN PREVENT SLS CYTOTOXICITY TO HUMAN GINGIVAL FIBROBLAST.** J. Dent. Res IADR abstracts 72. 1993
8. IX Congreso Nacional de Química Cosmética; Química cosmética 2000, Una Mirada al Futuro : **LA PROTECCIÓN SOLAR DE LA PIEL.** p.p 54-55. México, Huatulco 2000
9. Cox, A.R.: **EFFICACY OF THE ANTIMICROBIAL AGENT TRICLOSAN IN TOPICAL DEODORANT PRODUCTS: RECENT DEVELOPMENTS IN VIVO.** J. Soc. Cosmet. Chem. 38, 223-231. 1987
10. Deguchi, H. : **ULTRAVIOLET LIGHT IS AN ENVIROMENTAL FACTOR AGGRAVATING FACIAL LESIONS OF ADULT ATOPIC DERMATITIS.** Dermatology Online Journal 4(1): 10. 1998.
11. Franz E., B. Rohde & S. Weidner-Strahl. : **THE EFFECTIVENESS OF TOPICAL ANTIBACTERIALS IN ACNE: A DOUBLE BLIND CLINICAL STUDY.** The Journal of International Medical Research. 6, 72-77 . 1978
12. A. Gaffar, D. Schert, J. Affitto and E.J. Coleman. : **THE EFFECT OF TRICLOSAN ON MEDIATORS OF GINGIVAL INFLAMMATION.** J: Clin. Periodontol 22, 480-484. 1995

13. Gehring, W. et.al. **THE EFFECT OF REDUCCION OF THE GERM BY TRICLOSAN AND ERYTHROMYCIN IN THE ATOPIC DERMATITIS.** *AKT. Dermatol.* 22, 28-.31. 1996
14. **"HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS"**. The Pharmaceutical Society of Great Britain. p.p. 30, 45, 123, 184, 244, 248, 253, 284; USA. 1986
15. **"ANTIMICROBIAL IN LEAVE-ON SKIN CARE PRODUCTS"**. Ciba Especialidades Químicas, S.A de CV. Switzerland, Germany, Irgasan. 1031-1/Versión 06 . 1999
16. **" IRGASÁN DP 300: IN DEODORANT BAR SOAPS"**. Ciba Especialidades Químicas, S.A de C.V. Switzerland, Alemania, 1999
17. **" IRGASÁN DP 300: GENERAL INFORMATION ON CHEMICAL, PHYSICAL AND MICROBIOLOGICAL PROPIETIES"**. Ciba Especialidades Químicas, S.A de C.V. Switzerland, Alemania, 1994
18. **" IRGASÁN DP 300: PARÁMETROS FÍSICOS Y QUÍMICOS. ANÁLISIS DE LA SUSTANCIA"**. Ciba Especialidades Químicas, S.A de C.V. Switzerland, Alemania, 1991

19. "IRGASÁN DP 300: IN PERSONAL CARE PRODUCTS". Ciba Especialidades Químicas, S.A de C.V. Switzerland, Alemania, 1999
20. "IRGASÁN DP 300: TOXICOLOGICAL AND ECOLOGICAL DATA. OFFICIAL REGISTRATION". Ciba Especialidades Químicas, S.A de C.V. Switzerland, Alemania, 1999
21. "WATER RESISTANT ACTIVITY". Ciba Especialidades Químicas, S.A de C.V. Switzerland, Alemania, 1999
22. Jenkins S, Addy M, Newcombe R: TRICLOSAN AND SODIUM LAURIL SULPHATE MOUTHRINSES. (II) EFECTS OF 4 DAY PLAQUE REGROUTH. J. Clin Periodontol. 18: 143-148. 1991
23. Dra. Jurlow Elizabeth. "INFLAMACIÓN Y REPARACIÓN TISULAR". Serie científica básica. Facultad de medicina. Universidad de Chile. p.p 7-53 (1996)
24. Kjaerheim V, Barkvoll P, Waaler SM, Rølla G : TRICLOSAN INHIBITS HISTAMINE-INDUCED INFLAMMATION IN HUMAN SKIN. J Clin. Periodontol 1995, 22: 423-426: MunsKsgaard, 1995
25. Klaus D. Elgert "IMMUNOLOGY: UNDERSTANDING THE IMMUNE SYSTEM". Edit Willey-Liss. p.p 297-305

26. Krotzch, Edgar. **LA PIEL; DESDE EL DESARROLLO EMBRIONARIO HASTA EL ENVEJECIMIENTO.** Cosmética de tratamiento rumbo al siglo XXI .
Simposium ASPID 1997
27. Modéer T, Beengtsson A, Rolla F: **TRICLOSAN REDUCES PROSTAGLANDIN BIOSYNTHESIS IN HUMAN GINGIVAL FIBROBLAST CHALLENGED WITH INTERLEUKIN - 1 IN VITRO.** J. Clin Periodontol, 23: 927-933 . 1996
28. Moss T, Howes D. Williams FM. : **PERCUTANEOUS PENETRATION AND DERMAL METABOLISM OF TRICLOSAN (2,4,4'- TRICHLORO -2'- HYDROXYDIPHENYLETHER).** Food Chem Toxicol. April; 38(4): 361-70. 2000.
29. Nissen H.P *, D. Ochs**. : **TRICLOSAN : AN ANTIMICROBIAL ACTIVE INGREDIENT FOR SKIN CARE PRODUCTS WITH ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY.** Toiletries magazine. Vol. 113, p.p 67. 1998
- * Derma Consult GmbH, Germany; ** Ciba Speciality Chemicals. Cosmetics &
30. Regös, J & H.R, Hitz. **INVESTIGATIONS ON THE MODE OF ACTION OF TRICLOSAN, A BROAD-SPECTRUM ANTIBACTERIAL AGENT.** Zbl. Bakt. Hyg. I Abt. Orig A226. 390-401. 1974
31. Roitt, Ivan Maurice **"INMUNOLOGIA"** Edit. Científicas y técnicas. p.p 19.1- 19.18 . Barcelona-México 1993

32. SECRETARÍA DE SALUD, DIARIO OFICIAL Segunda sección, p.p 49-57
Miércoles 15 de diciembre de 1999
33. Sporik R. Kemp AS. : TOPICAL TRICLOSAN TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS. J. Allergy Clin. Immunol. Jun ; 99(6):861. 1997
34. Skaare A. et.al. : THE EFFECTS OF TOOTHPASTE CONTAINING TRICLOSAN ON ORAL MUCOSA DESQUAMATION. A MODEL STUDY. J. Clin. Periodontol. 23, 1100-1103 . 1996
35. Skaare AB. Herlofson BB. Barkvoll P: MOUTHRINSES CONTAINING TRICLOSAN REDUCE THE INCIDENCE OF RECURRENT APHTHOUS ULCERS (RAU). J. Clin. Periodontol 23. 778-781. 1996
36. Tierno, PM Jr. : EFFICACY OF TRICLOSAN. Am. J. Infect Control. Feb 27(1): 71-2. 1999
37. Vischer N.A. & Regös J. : ANTIMICROBIAL SPECTRUM OF TRICLOSAN, A BROAD SPECTRUM ANTIMICROBIAL AGENT FOR TOPICAL APPLICATION. Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A 226,376 1974.
38. Voet, Donald "BIOQUÍMICA" p.p 704-710. Edit. Omega Barcelona 1992.

39. Waaler, S.M and Rølla, G. **EFFECTS OF ORAL RISING WITH TRICLOSAN AND SODIUM LAURYL SULFATE ON DENTAL PLAQUE FORMATION; A PILOT STUDY.** " Scand J. Dent Res. 101: 192- 9-5, 1993.
40. Wilkinson, J. B. " **COSMETOLOGÍA DE HARRY**". Ediciones Díaz de Santos, S.A. 2ª ; edición. p.p 19-21, 30-36, 125-132, 133-137, 139-143, 175-177, 213-217, 473-481 Madrid (1990)
41. Zafar, AB. et.al. : **USE OF 0.3% TRICLOSAN (BACTI-STAT) TO ERADICATE AN OUTBREAK OF METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS IN NEONATAL NURSERY.** Am J. Infect Control. Jun; 23, 200-208. 1995