



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

CONSIDERACIONES TOXICOLÓGICAS DE LOS
MERCURIALES APLICADOS TOPICAMENTE.



T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLÓGICO

P R E S E N T A :

MARGARITA ESTHER ORTEGA SANCHEZ



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.

H. JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE

PROF. IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA

VOCAL

PROF. MA. DEL CONSUELO HIDALGO M.

SECRETARIO

PROF. CARMEN REYNA BORDES B.

1er. SUPLENTE

PROF. ERNESTINA BALLESTEROS RUEDA

2do. SUPLENTE

PROF. ANA MA. MENDEZ CHAVEZ

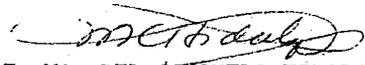
SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES CUAUTITLAN

SUSTENTANTE


MARGARITA ESTHER ORTEGA SANCHEZ.

ASESOR DEL TEMA


PROF. MA. DEL CONSUELO HIDALGO M.

AL RECUERDO DE MI MADRE

A MI PADRE Y ABUELA.

A MI ESPOSO E HIJO

A MIS AMIGOS Y MAESTROS-

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

Hay pruebas de que ya las más antiguas civilizaciones recurrían al uso de algunos cosméticos de acuerdo con sus tradiciones. En la actualidad no sólo las tribus primitivas continúan empleándolos, sino también gran parte de la población humana hace uso indiscriminado de ellos. Sin embargo, los avances científicos y tecnológicos han permitido descubrir gran número de problemas toxicológicos originados por el uso de tales productos.

Incluso muchas mujeres piensan que "para ser bella se tiene que ---- sufrir" . Este argumento es absurdo, y de ningún modo puede justificar -- el uso de sustancias peligrosas. Sin embargo se ha demostrado también -- que puede tener un efecto benéfico sobre la persona el uso de cosméticos inocuos. Por ejemplo, el disimular defectos físicos, como manchas, cicatrices, etc., ayuda a lograr muchas veces un mejor estado de salud mental.

De acuerdo con lo anterior la finalidad del empleo de los cosméticos es mejorar la apariencia de la persona o disimular sus defectos sin --- poner en peligro su salud.

No hay un esquema general para poner a prueba los cosméticos; las -- pruebas particulares usadas para un cosmético o una formulación serán -- determinadas tomando como base la información acerca de la toxicidad de preparaciones químicas o similares relacionándolas con el futuro uso de los cosméticos y sus posibilidades de causar daños, ya sea de tipo accidental o intencional.

Actualmente existe una gran variedad de cosméticos en el mercado.

Entre los principales se incluyen cremas, lociones, lapices labiales, barniz de uñas, máscaras para pestañas, antitranspirantes, etc.

Cada uno de ellos debe ser estudiado para establecer las normas de toxicidad y los riesgos que se pueden presentar.

El objetivo de este trabajo es discutir los problemas toxicológicos causados por el uso de mercuriales aplicados tópicamente, sobre todo -- como constituyentes de cremas blanqueadoras. Aún cuando el tema parece ser demasiado específico, su estudio resulta de gran utilidad debido a que muchos productos comerciales utilizados como blanqueadores de la -- piel y que se emplean por largo tiempo pueden causar daños sistémicos.

Medicamente estos efectos son difíciles de relacionar con el uso de dichas cremas blanqueadoras.

Otra de las razones de abordar este tema, es que existe poca información científica al respecto, que ayude a establecer los requisitos que --- deben llenar esta clase de productos en nuestro país.

El hecho de que la mayoría de los productos comerciales de este tipo carezcan de un membrete con su formulación, da lugar a que muchos consumidores no sepan que están empleando un producto que ofrece riesgos.

Con el fin de analizar los problemas toxicológicos y ofrecer posibles soluciones, este trabajo se dividirá en las siguientes partes:

I.- GENERALIDADES:

Histología de la piel
Fisiología de la piel
Absorción a través de la piel.
Propiedades de los iones mercurio.

II.- PENETRACION DE LOS MERCURIALES POR LA PIEL.

III.-USOS DE LOS MERCURIALES.

Cosmetología.- (Formulaciones que contienen dichos compuestos)

IV.- MÉTODOS DE ANALISIS USADOS EN EL ESTUDIO Y CUANTIFICACION DEL MERCURIO EN LOS TEJIDOS.

V.- EFFECTOS TOXICOS DE LOS MERCURIALES APLICADOS TOPICAMENTE.

VI.- CONCLUSIONES:

GENERALIDADES

Debido a que la secuencia con que los compuestos mercuriales son -- absorbidos a través de la piel es mejor entendida cuando se está familiarizando con la histología, la fisiología y la absorción percutánea; en -- este capítulo se expondrán brevemente estos tres aspectos.

HISTOLOGIA DE LA PIEL

=====

La estructura histológica de la piel comprende dos capas de origen -- y constitución diferentes: la superior, epitelial llamada epidermis, deriva del ectodermo; la inferior conjuntiva, denominada dermis, se origina en el mesodermo. Algunos describen a la porción más profunda de esta última, o hipodermis como una entidad independiente; pero ambas se ---- hallan estrictamente vinculadas anatómica y funcionalmente.

EPIDERMIS.- La epidermis, carece de vasos y está constituida en ---- forma casi exclusiva por células epiteliales. La observación microscópica permite distinguir en ella sus estratos diferentes, que son, desde la profundidad a la superficie.

- a).-Estrato germinativo o basal.
- b).-Estrato mucoso o de Malpighi, también llamado estrato espinoso.
- c).-Estrato granuloso.
- d).-Estrato lúcido.
- e).-Estrato córneo.
- f).-Estrato descamativo.

Las células que constituyen estos diversos estratos no son de distinto origen, sino estados diferentes de la vida de una misma célula -- epidérmica -el queratinocito- en su evolución gradual desde el elemento celular de la capa basal, con núcleo y pleno de vitalidad, hasta el perteneciente de la capa córnea, sin núcleo, muerto y descamante.

ESTRATO BASAL.- Lo forma una hilera de células cilíndricas, separadas de la dermis subyacente, por un límite neto, regularmente ondulado, que simula una membrana vitrea o hialina. Las ondulaciones se deben a -- las numerosas prolongaciones digitales de la epidermis, denominadas --- "brotes interpapilares" que se introducen profundamente en la dermis; -- se llaman papilas las porciones de esta últimas situadas entre los brotes epidérmicos.

También en la basal se localizan las células llamadas "melanocitos" (considerados por la mayoría como de origen neural), forman el pigmento cutáneo o melanina. En menor número se encuentran los queratinocitos, pues la proporción es de 1:20 aproximadamente.

ESTRATO MALPIGHIANO.- Por arriba de la capa basal las células se hacen globosas, poliédricas por presión recíproca. El estrato malpighiano está formado por 6 a 20 hileras de estas células unidas entre sí por filamentos protoplásmicos. Recibe también el nombre de capa espinoza.

Este estrato junto con el basal, forman la unidad funcional, que constituye la parte viva de la epidermis.

ESTRATO GRANULOSO Y ESTRATO LUCIDO.- El tercer estrato, avanzando hacia la superficie, es el granuloso; constituido por tres o cuatro hileras de células aplanadas y fusiformes, con núcleo basófilo y protoplasma cargado de 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.

ESTRATO LUCIDO.- Formado por dos o tres hileras de células aplanadas, sin núcleo, que se visualizan como una línea semitransparente.

Presentan ese aspecto debido a su contenido en eleína, substancia de aspecto oleoso que probablemente no sea más que queratohialina, en distinto estado físico.

ESTRATO CORNEO.- Compuesto de varias hileras de células muertas, secas y sin núcleo, que no son sino bolsitas aplanadas de queratina que contienen grasa en su interior.

ESTRATO DESCAMATIVO .- Las hileras más superficiales del estrato córneo constituyen el estrato descamativo en continua renovación.

Además de los elementos descritos, existen en la epidermis terminaciones nerviosas libres, corpúsculos táctiles, células de Langerhans (melanocitos alterados, que emigran a las capas superficiales del cuerpo mucoso y dejan de producir melanina) y a veces células migratorias de la dermis.

DERMIS.- Por debajo de la epidermis se encuentra la dermis, a la cual se le suele dividir en dos zonas que, de la superficie a la profundidad son: La dermis papilar y la dermis reticular o corión.

Antes de describirlas, se examinará los elementos histológicos que forman la dermis normal, compuesta en su mayor parte, casi la totalidad por fibras colágenas, también, en mucho menor grado, por fibras elásticas y una pequeña porción de fibras reticulares; esa trama fibrosa está embebida como una esponja en una sustancia interfibrilar o fundamental, amorfa y viscosa, formada por mucopolisacáridos, ácido hialurónico y condroitinsulfúrico y con escasos elementos celulares propios; fibroblastos, histiocitos, mastocitos, etc.

DERMIS PAPILAR.- Corresponde a la porción más superficial de la dermis, en contacto con sus digitaciones cónicas o papilas con la cara profunda de la epidermis. Es más rica en elementos propios que las otras zonas dérmicas.

La presencia de vasos sanguíneos dentro de las papilas, y la red subpapilar que ellos constituyen, son sus características anatomofisiológicas más importantes. Estos vasos proporcionan alimento a la epidermis y actúan en la regulación del calor.

DERMIS RETICULAR.- La dermis papilar se continúa hacia abajo con el corión, también llamado dermis reticular. El límite es arbitrario; en realidad sólo hay un aumento de espesor y de la densidad de la trama fibrilar.

La dermis reticular esta atravesada por vasos sanguíneos, linfáticos, y troncos y órganos nerviosos, se localizan además en ella glándulas (sebáceas y sudorales), folículos pilosos y fibras musculares.

HIPODERMIS.- El corión se prolonga hacia la profundidad enviando franjas fibrosas orientadas oblicuamente y que forman trabéculas que delimitan glóbulos grasos, subdivididos a su vez por tabiques fibrosos que salen de sus paredes en múltiples celdillas ocupadas por los lobulillos grasos. La célula conjuntiva especializada en la formación de grasa cutánea es el lipocito.

Los tabiques se adelgazan a medida que se profundizan (por eso se les llama "conos fibrosos"), y la hipodermis se funde progresivamente con el tejido graso subcutáneo. Su presencia es un importante factor de

protección contra traumatismos y pérdida de calor; estéticamente da turgencia a la piel; cuando falta ésta se afloja y forma pliegues y arrugas.

Contiene plexos nerviosos y sanguíneos (está muy bien irrigada), - algunos glomérulos sudorales y los folículos pilosos más profundos. (Ver.Fig.1).

VASOS DE LA PIEL.- Como ya hemos hecho notar la epidermis es una - capa avascular y se nutre por difusión de la capa subyacente. Los vasos descansan en la dermis e hipodermis, donde se disponen en dos plexos; - el subdérmico, o red vascular profunda, que recorre la capa subcutánea, o hipodermis, nutriendo ese tejido y los elementos que en él se encuentran (folículo piloso y glándulas sudoríparas). De él parten ramificaciones que constituyen el plexo subpapilar, o red vascular superficial, localizada debajo de las papilas para la irrigación de glándulas sebáceas, el músculo erector del pelo y conductos de las glándulas sudoríparas; así mismo da origen a finas ramas terminales que forman el eje vascular de las papilas. Los linfáticos tienen una distribución semejante.

NERVIOS DE LA PIEL.- La piel recibe una doble inervación, simpática y espinal. De la primera dependen la motricidad vascular, sistema pilomotor y la inervación glandular.

La espinal recibe sensaciones de la epidermis, dermis e hipodermis mediante terminaciones libres y corpúsculos especiales, así las fibras nerviosas cerebrospinales con órganos receptores terminales especializados le permiten apreciarlas cuatro modalidades básicas de sensación cutánea; tacto, frío, calor y dolor; de otras como el prurito o el cosquilleo, que resultan de una combinación de dos o más de las modalidades primarias que llegan simultáneamente al sistema nervioso central.

Clásicamente se admite que en la hipodermis se encuentran los -- corpúsculos de Vater Pacini para la sensibilidad profunda o de presión; en la dermis profunda para la misma sensación los de Golgi-Mazzoni, -- para el frío los de Krause y para el calor los de Ruffini. En la dermis papilar, para la sensibilidad táctil los corpúsculos de Meissner-Ranvier; las sensaciones dolorosas son recogidas por terminaciones -- libres. En la epidermis, especialmente para la recepción del dolor, - terminaciones libres.

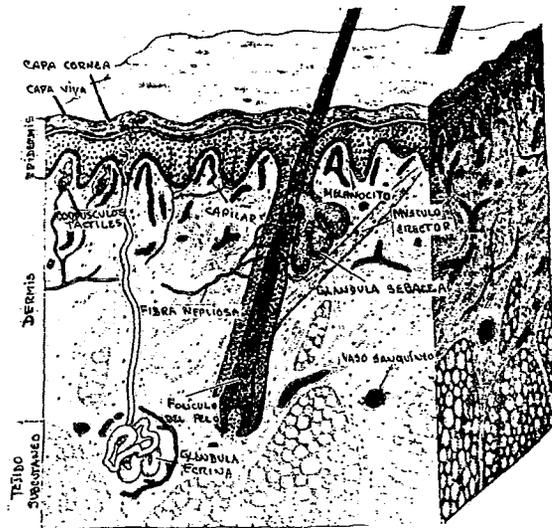


FIG. NO. 1 CORTE ESQUEMATICO DE PIEL NORMAL.

A N E X O S C U T A N E O S

En el estudio de la histología de la piel, deben de incluirse además de las capas que constituyen la dermis y epidermis, a los apendices cutáneos (uñas, pelos y glándulas) a los cuales se les define como formaciones de origen epitelial, que se invaginan y diferencian dentro de la piel.

PELO.-El pelo está formado por el folículo piloso y el pelo propiamente dicho. De ahí que no debe considerarse como constituido únicamente por el tallo córneo que se ofrece a la vista; es bastante más complejo la parte vital (folículo-piloso) está enclavada en la piel, formando parte de ella, mientras que la porción que sobresale está compuesta de sustancia muerta.

ESTRUCTURA DEL FOLICULO PILOSO.- Los folículos pilosos se forman por crecimiento de las células de la epidermis en el interior de la dermis o del tejido subcutáneo (Fig. No. 2).

La parte más profunda del crecimiento epitelial hacia abajo se transforma en un acúmulo nudoso de células y recibe el nombre de matriz germinativa del folículo piloso, la cual produce el pelo. Este acúmulo de células epiteliales (la matriz germinativa) recubre una papila de tejido conjuntivo, que lleva capilares y, por lo tanto es una fuente de líquido tisular.

La parte de crecimiento epidérmico hacia abajo entre la matriz y la superficie, se tuneliza y recibe el nombre de vaina radicular externa del folículo piloso.

FORMACION Y CRECIMIENTO DEL PELO.- Para que en un folículo se forme un pelo, las células de la matriz germinativa tienen que proliferar. Esto desplaza a las células de las capas superiores de la matriz germinativa hacia la vaina radicular externa. A medida que las células son impulsadas hacia afuera, se alejan cada vez más de la papila, que es su fuente nutritiva y por lo tanto se transforma en queratina. De ahí que el pelo es en definitiva, un producto de una queratinización parcial de la dermis.

ESTRUCTURA DEL PELO.- En un corte transversal del tallo capilar (Fig. No.3) se distinguen una zona central o médula (de queratina blanda) una mediana o corteza, y la última periférica llamada cutícula, (ambas de queratina dura).

El pelo posee el mismo pigmento que la piel, o sea la melanina contenida en las células de la corteza, que derivan de las células basales

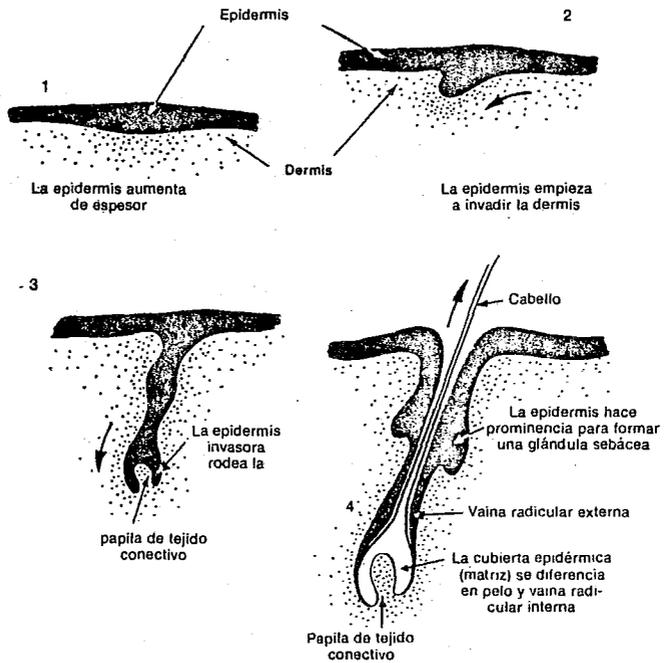


FIG. 2. ESQUEMAS PARA INDICAR EL DESARROLLO DE UN FOLICULO PILOSO Y UNA GLANDULA SEBACEA.

FIG. NO. 3

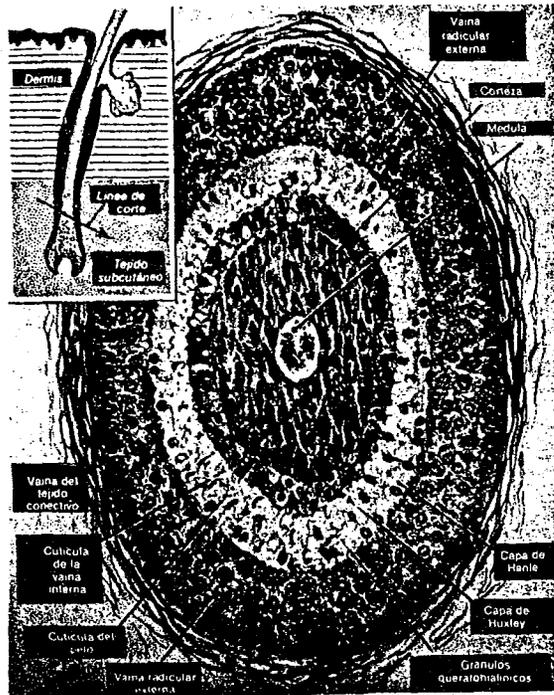


FIG 3.- DIBUJO DE UN CORTE OBLICUO DE FOLICULO PILOSO EN LA ZONA QUERATOGENA (GRAN AUMENTO). EL NIVEL Y EL PLANO DEL CORTE SE OBSERVAN EN EL ESQUEMA INSERTO EN EL ANGULO SUPERIOR IZQUIERDO.

del bulbo situadas inmediatamente por encima de la papila. Así en el -- bulbo existen gran cantidad de melanocitos dentríticos, que originan la melanina.

La melanina se presenta en el pelo bajo dos aspectos físicos diferentes y en un grado variable de oxidación que confiere distintas tonalidades: a) una forma difusa que da una coloración de fondo que oscila del amarillo pálido hasta el rojo oscuro; y b) una forma granulosa, que proporciona tonos desde rojo oscuro al negro.

En el mismo cabello se encuentran ambas formas de pigmento; de -- haber solo una casi siempre es granuloso. En el pelo canoso hay ausencia o escasez del pigmento.

El color del pelo es una característica individual, que depende - de un número considerable de factores de diversa índole: hereditarios o adquiridos, fisiológicos o patológicos, somáticos o psíquicos, que ac -- tuando aisladamente o en conjunto determinan sus variaciones cromáticas.

GLANDULAS SUDORIPARAS.— Las glándulas sudoríparas, originadas por una invaginación epidérmica, son formaciones epiteliales diferenciales -- que se localizan en la dermis profunda o en la hipodermis.

Constan de una parte secretora o glomérulo y un conducto excretor. La parte secretora se encuentra situada por debajo de la dermis o en el límite dermoepidérmico.

El glomérulo es un tubo arrollado en ovillo y terminado en fondo - de saco, compuesto de dos capas celulares mioepiteliales contráctiles --- (cuyas contracciones se cree que facilitan la excreción del sudor).

Las células secretoras son de tipo cuboide o cilíndricos; pueden tener en su citoplasma pigmento y vacuolas.

El conducto secretor, consta de una porción dérmica recta y otra intraepidérmica sinuosa, a este nivel el epitelio de los conductos se -- funde con el de los clavos interpapilares, desde entonces las células de la epidermis pasan a ser células de las paredes de los conductos. Estos siguen un trayecto en espiral a través de la epidermis. Cuando alcanzan el estrato córneo aumenta, la forma espiral de su trayectoria y desembocan sobre la superficie cutánea en un orificio o poro, que forma un mi - núsculo anillo queratinizado.

Hay dos tipos de glándulas sudoríparas; las ecrinas y las apocri- nas. En las primeras, la secreción se realiza sin la desintegración total o parcial de la propia célula; las segundas expelen con su secreción no-

sólo productos de elaboración, sino también de destrucción celular parcial (Ver Fig No. 4).

Las ecrinas son más numerosas, especialmente en las palmas de las manos, plantas de los pies y cuero cabelludo.

Las apocrinas se localizan en la axila, región mamaria, umbilical, pubiana, perianal, y en forma modificada en los párpados, conducto auditivo externo. Su glómerulo es más grande que el de las ecrinas y su capa mioepitelial está más desarrollada; se sitúa a mayor profundidad, en plena hipodermis. El conducto excretor tiene una luz de mayor amplitud y no desemboca en la superficie cutánea libre sino en un folículo pilo-sebáceo.

GLANDULAS SEBACEAS.- Las glándulas sebáceas son de tipo holocrino, es decir, que eliminan junto con la secreción los restos degenerados de la célula sebácea, destruida en el cumplimiento de su función, se forman por invaginaciones de células epidérmicas de la vaina epitelial del folículo piloso primitivo. Se localizan como se dijo al hacer el estudio del folículo piloso en la dermis (Ver Fig. 3) en el ángulo que forma el músculo erector con el folículo piloso. Su cuerpo secretor está compuesto de divertículos de lobulillos acinosos.

El ducto excretor (que conecta todos los lobulillos con el canal del pelo) está cubierto por epitelio escamoso estratificado.

Dentro de los lóbulos las células están circundadas por una membrana basal que contiene una capa única de células epiteliales aplanadas, las que pueden dar lugar, al crecimiento, de un nuevo lóbulo en la glándula o bien participar en la formación de una superficie epidérmica nueva, después de la ulceración o durante el proceso de curación de heridas.

Las glándulas sebáceas están usualmente asociadas con el pelo, y cuanto mayor sea la glándula menor es el pelo anexo, que constituye a veces sólo un minúsculo apéndice de una glándula sebácea de gran tamaño.

En ciertas zonas grabas: pene, borde labial, aerolas; el conducto desemboca directamente en la piel. Pero habitualmente lo hace en el folículo piloso.

Las glándulas sebáceas están distribuídas en casi toda la superficie cutánea, pero faltan en las palmas de las manos y plantas de los pies.

Estas glándulas son encontradas en gran cantidad en el cráneo, frente, cara y barba.

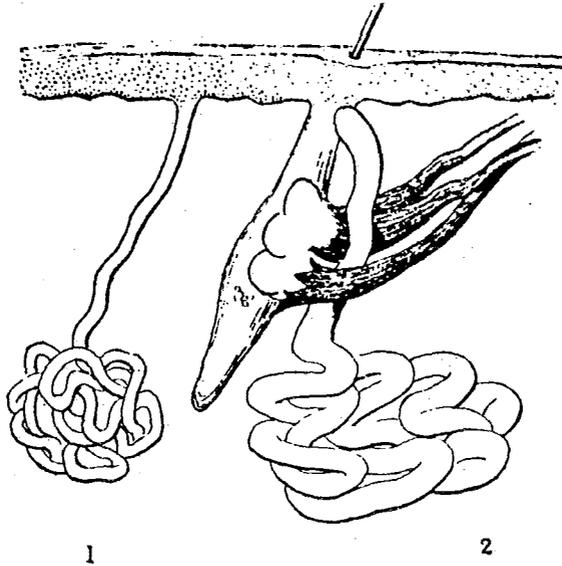


FIG.4.- DISPOSICION ESQUEMATICA DE UNA GLANDULA SUDORIPARA ECRINA (1)
Y OTRA APOCRINA (2).

U Ñ A S
=====

Se llaman uñas a las láminas córneas, duras, translúcidas y flexibles que ocupan la cara dorsal de la última falange de los dedos.

Estan formadas como se dijo con anterioridad por una invaginación de la epidermis; la parte más profunda constituye la matriz, la inferior el lecho y la superior cubre la raíz de la lámina formando el repliegue supragueal cuya prolongación es la cutícula (Ver Fig 5).

La matriz parte generadora de la uña se compone, igual que la epidermis, de una capa de células basales y de varias capas de células -- semejantes a las malpighianas pero con gránulos de queratohialina.

Al perder sus granulaciones forman la lámina ungueal, compuesta de oniquina, muy similar a la queratina.

La lámina ungueal o "limbo", homóloga de la capa córnea cutánea, - está constituida por la raíz, el cuerpo y el borde distal, reposa sobre el lecho encuadrada en los surcos laterales. El limbo es la región visible de la uña, deja translucir el color rosado de los vasos dérmicos y el blanquecino de la lúnula, mancha semilunar que corresponde a la parte anterior de la matriz. El borde libre que pertenece a la extremidad digital, es de color blanco grisáceo y esta separado de la piel -- subyacente por la ranura subungueal.

La dermis situada debajo de la epidermis del lecho de la uña está - dispuesta en surcos y arrugas longitudinales. En cortes transversales - los pliegues aparecen en forma de papilas. La dermis, a este nivel, es muy rica en vasos que se disponen formando una red.

En el hombre las uñas son más fuertes y anchas que en la mujer.

Crecen continuamente mientras la matriz se conserva.

Las inflamaciones y traumatismos locales o las enfermedades generales pueden influir sobre el crecimiento o apariencia de las uñas --- (estriás, surcos y manchas blancas).

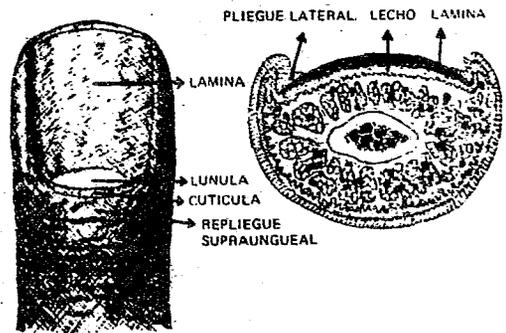
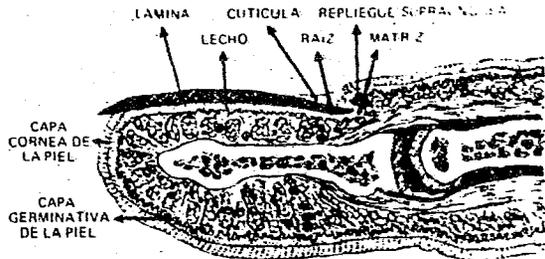


FIG. 5.- CORTES ESQUEMATICOS DE UNA UÑA.

FISIOLOGIA DE LA PIEL

La piel es un órgano que cumple múltiples e importantes funciones. Su actividad es intensa, no sólo por las funciones inherentes a todo -- tejido vivo, basadas en los fenómenos metabólicos de su nutrición que -- aseguran la conservación y reproducción de sus células, sino también -- por las de adaptación e integración con el organismo. Merece especial -- atención, sin embargo, su actividad de secreción interna y externa. -- Poco se sabe acerca de la actividad de secreción interna, pero es seguro que diversas sustancias de actividad biológica (enzimas, vitaminas, hormonas, anticuerpos y otros productos farmacológicamente activos son elaborados en el parénquima secretante de las células epidérmicas y --- glandulares y las del sistema retículo endotelial (S.R.E.) dérmico.

La actividad de secreción externa es más conocida. Corresponde a la acción propia y exclusiva de la piel, (a excepción de la melanogénesis, que también se observa en otros derivados neurales del ectodermo). Dicha actividad está integrada por cuatro funciones:

Función Queratínica

Función Sebácea

Función Sudoral

Función Melánica.

Función Queratínica:

Es la función de secreción externa, queratopoyesis, por la cual -- la epidermis del órgano cutáneo se comporta como una glándula holocrina que transforma el protoplasma de sus células-queratinocitos-en queratina, para constituir el revestimiento córneo. Esta transformación -- se basa en la deshidratación y el aumento de azufre combinado, que -- transforma a una proteína blanda y rica en agua, en otra resistente y seca, la cual confiere a la capa córnea propiedades adecuadas para la protección superficial contra agentes ambientales, volviéndola inerte, impermeable y dura.

Proceso de Queratinización:

Morfológicamente la queratinización comienza en el estrato germinativo. Lauker & Matoltsy clasificaron en dos distintas fases la diferenciación que las células epiteliales sufren en su cambio a células --

cornificadas. La primera fase es la fase sintética y la segunda fase - la de transformación.

La secuencia de la queratinización de las células epidérmicas se muestra en la figura No. 7 durante la primera fase a medida que se mueven las células de la capa basal entran en un estado de diferenciación, durante el cual, las células epidérmicas no se dividen sino que están dedicadas a la formación de tres constituyentes celulares importantes: los paquetes filamentosos, los gránulos revestidos de membranas, y los gránulos de queratohialina. De éstos, solamente los gránulos revestidos de membranas abandonan la célula. Los otros dos productos permanecen dentro de la célula, y son encontrados en el interior de las células del estrato córneo. La segunda fase de mayor diferenciación consiste en la conversión de células granulosas en células cornificadas.

De acuerdo con Matoltsy, la queratina es un compuesto difícil de definir. Ya antes de Matoltsy, otros investigadores habían clasificado a la queratina tomando en cuenta tanto las bases estructurales de esta proteína (tipo alfa), como el tipo específico de los enlaces químicos presentes, principalmente el enlace disulfuro. Sin embargo Matoltsy revisó los más antiguos y recientes conceptos sobre la queratina e hizo énfasis en que tanto estructural como químicamente, se pueden distinguir tres tipos de queratina: 1o.- La que se puede describir como filamentos. 2o.- La que se considera constituida por filamentos empaquetados en una matriz amorfa. 3o. La formada por una masa amorfa de gránulos fundidos.

Debido a la complejidad de la estructura y a la naturaleza química de las diversas queratinas, el término "queratina" puede ser solamente usado en un amplio sentido.

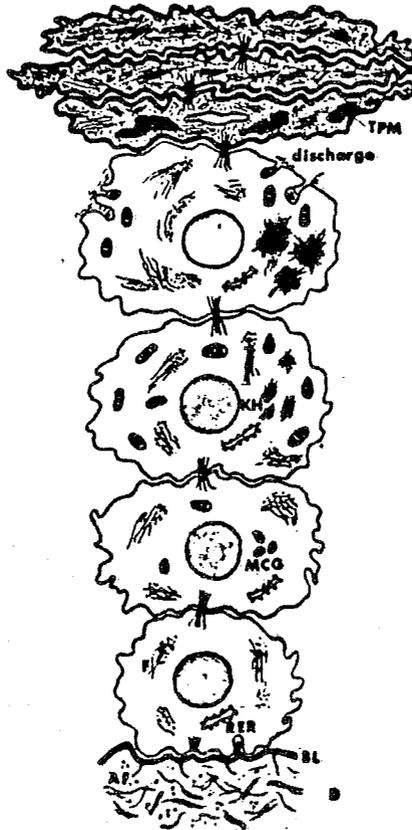


FIG. NO. 7 ILUSTRACION ESQUEMATICA, QUE MUESTRA LOS CAMBIOS ESTRUCTURALES CARACTERISTICOS DURANTE LA QUERATINIZACION EN LAS CELULAS DE MAMIFEROS. EN LAS CELULAS DE LA CAPA BASAL EL RETICULO ENDOPLASMICO RUGOSO (RER) ES ESCASO, LOS FILAMENTOS (F) SON ABUNDANTES. DURANTE LA ETAPA DE DIFERENCIACION MUCHOS PAQUETES FILAMENTOSOS PUEDEN OBSERVARSE ESPARCIDOS EN EL CITOPLASMA. LOS GRANULOS RECUBIERTOS DE MEMBRANAS (MCG) APARECEN TEMPRANAMENTE, DESPUES EMIGRAN HACIA LAS CELULAS PERIFERICAS Y SU CONTENIDO LAMINAR ES DESCARGADO EN EL ESPACIO INTERCELULAR. LA QUERATOHIALINA (KH) SE DEPOSITA MAS TARDE, DURANTE LA ETAPA DE TRANSFORMACION LA MEMBRANA DEL PROTOPLASMA SE ESPESA (TPM) Y LOS CONSTITUYENTES CELULARES PRINCIPALES SE DESINTEGRAN, EXCEPTO LOS FILAMENTOS. LAS CELULAS CORNEAS ESTAN TOTALMENTE LLENAS DE UNA MATRIZ AMORFA FILAMENTOSA. NOTESE EN LA DERMIS LA ORIENTACION AL AZAR DE LAS FIBRAS COLAGENAS (D), Y QUE LA MEMBRANA BASAL (B.L.) ESTA UNIDA CON LA DERMIS POR NUMEROSAS FIBRILLAS (AF).

FUNCION SEBACEA

Proceso de Lipidización.- Este proceso tiene algunos aspectos en --- común con la queratinización, debido a que de ambos procesos se obtiene la elaboración de un producto final.

Conforme las células basales de los lóbulos se dividen, se van acer- cando al centro del lóbulo, crecen progresivamente y muestran grandes --- gotas de lípidos en su citoplasma. Ya en el centro del lóbulo la acumula- ción lipídica reduce los vestigios citoplasmáticos en filamentos reticula- res que separan las gotas de lípidos.

Cuando todavía la diferenciación sebácea continúa, se rompe la mem- brana celular y el retículo citoplasmático; las gotitas de lípido se unen y el sebo alcanza el ducto y el canal folicular.

En varios lóbulos de la misma glándula, las células pueden estar en diferentes estados de diferenciación.

Zelickson, revisó los recientes conceptos de la fisiología y anato- mía de las células de las glándulas sebáceas y clasificó el ciclo de vida de las células sebáceas de acuerdo a tres diferentes tipos de células:

a).- Las células periféricas que son ricas en ribosomas y que gene- ralmente se encuentran junto con la membrana basal que circunda los ---- acinos.

b).- Las células parcialmente diferenciadas que están en etapa de - síntesis activa almacenando gotitas de sebo en su interior.

c).- Células completamente diferenciadas que contienen multitud de vacuolas, estrechamente unidas, listas para descargar el sebo cuando -- ocurre la ruptura de la célula.

La diferenciación de las células de las glándulas sebáceas progresa en dirección centripeta (de la periferia al centro) y ocurre en cerca de 7 días.

Producción y Excreción del Sebo.- Evidencias generales indican que la producción de sebo está estimulado principalmente por los andrógenos (originados ya sea en los testículos, en las glándulas adrenales o en -- los ovarios). Estas sustancias aumentan el tamaño y la actividad de las glándulas sebáceas.

El papel que desempeñan las hormonas sexuales femeninas no está - completamente claro aún.

La secreción sebácea en niños es generalmente menor que en adultos. La velocidad de secreción aumenta virtualmente en la pubertad se mantiene a nivel casi constante durante la edad adulta y gradualmente disminuye en la vejez.

Los factores ambientales, como la temperatura, la presión y la humedad no son de gran importancia práctica, aunque el incremento de la primera podría influir indirectamente haciendo disminuir la viscosidad del --- sebo, disminuyendo con esto su resistencia a fluir y permitiendo una mayor exudación. Un aumento en la temperatura provoca igualmente un aumento en el suministro de sangre en las glándulas y mayor actividad.

Butcher y Panell postularon que la acción hormonal sobre la vascularidad puede causar efectos similares a la temperatura.

Mecanismo de Liberación del Sebo en la Piel.— Según investigaciones recientes de Kligman y Shelly, las glándulas sebáceas producen un flujo continuo de secreción hacia la superficie que no depende, por consiguiente, de un estímulo nervioso o emocional (la glándula carece de nervios - secretorios vagotónicos) ni tampoco de la excitación simpática del músculo erector del pelo, pues éste carece de la fuerza necesaria para comprimir la glándula anexa y expulsar su contenido. La cantidad del lípido -- liberado en un determinado tiempo y por unidad de superficie es proporcional al volumen glándular total (dado por el número total de glándulas en actividad). El sebo es secretado sobre la superficie de la piel por el efecto de capilaridad del estrato córneo.

Cantidad, Distribución y Reposición del Sebo.— En la superficie --- cutánea hay una cantidad de lípidos emulsionados con el sudor; constituyen una mezcla muy compleja pero extremadamente hidrofílica, cuya cantidad numérica equivalente varía de 2 a 15 gramos cada 24 horas, según los sujetos y técnicas de estudio empleados.

La cantidad de sebo no puede calcularse con precisión por que resulta difícil determinar en los lípidos epicutáneos cuantos provienen de las glándulas sebáceas y cuantos del sudor de la capa córnea.

Hay cantidades definidas de sebo según las diferentes áreas del -- cuerpo. La más abundante se encuentra en la cabellera y la más baja en las extremidades.

Su reposición luego de ser retirado con un disolvente o detergente se realiza en pocas horas, y se favorece no sólo por la mayor cantidad, tamaño y actividad glandular, sino por la presencia de secreción sudoral.

El sebo fluye de áreas de mayor producción a áreas de menor velocidad de producción y es eliminado por completo de la superficie del cuerpo por el contacto con los objetos o con la ropa.

Función de la Superficie Lípida.- Las funciones de la superficie -- lípida en el hombre son:

Proporcionar una capa emoliente para prevenir la evaporización del agua de la superficie de las células.

Proporcionar una barrera contra agentes químicos desengrasantes.

Emulsionar varios agentes aplicados en la piel.

Ayudar en la síntesis de vitamina D.

Prevenir infecciones bacterianas por medio de factores antiéstrep-tococcicos.

FUNCION SUDORAL

El sudor, es la secreción externa más copiosa del órgano cutáneo. La dermo fisiología ha puesto en evidencia su importancia para la regulación térmica, el balance hídrico y electrolítico y la excreción de metabolitos. En cosmética sin embargo, interesa sobre todo por su intervención como fase acuosa en la emulsión epicutánea, su participación decisiva en el establecimiento del pH superficial, sus cualidades organolépticas transmitidas por sus componentes volátiles y los trastornos que produce su secreción exagerada o hiperhidrosis.

Las glándulas sudoríparas ecrinas segregan la mayor parte del sudor en forma intermitente. El estímulo más importante es el calor, que a través del centro termoregulador del hipotálamo activa las fibras parasimpáticas secretomotoras colinérgicas que inervan al glomérulo sudoral. Ciertas glándulas ecrinas (frente, palma y planta) responden no sólo al estímulo físico sino también a los estímulos emocionales (en la misma forma que las glándulas apocrinas).

La cantidad de sudor es proporcional a la intensidad y duración del estímulo; en determinadas condiciones ambientales, pueden llegar a 4 litros, pero puede fijarse una cifra promedio de 1 litro cada 24 horas. La porción glomerular actúa como un elemento de secreción selectiva y el conducto resorbe agua del sudor, concentrando ciertas sustancias.

El sudor ecrino es una solución salina diluida cuya concentración electrolítica es menor que la del plasma, aunque sea mayor la de urea, iones lactato y amoníaco.

Las glándulas sudoríparas apocrinas, sobre todo las axilares, aparecen en la pubertad; su secreción escasa y lechosa es poco importante en cuanto a su cantidad, pero la adquiere con respecto a sus cualidades organolépticas. El calor no las estimula; los estímulos emocionales, en cambio, contraen a las fibrillas mioepiteliales que rodean al glomérulo y expulsan el sudor acumulado menos acuoso y más concentrado en sustancias nitrogenadas y grasa que el de origen ecrino.

FISIOLOGIA Y QUIMICA DE LA PIGMENTACION

La pigmentación de la piel en el hombre es un tema de interés - desde el punto de vista científico como sociológico, lo que explica el gran interés y los considerables esfuerzos que se han realizado por -- llevar a cabo estudios sobre los mecanismos sistémicos y celulares que expliquen dicho fenómeno.

En el caso particular de este trabajo debido a que los compuestos mercuriales son agentes empleados en productos tópicos como despigmentadores de la piel, la fisiología y química de la pigmentación será discutida con mayor detalle que las otras funciones de la piel previamente mencionadas.

En los últimos 25 años ha habido un enorme avance en el conocimiento de los mecanismos de la pigmentación y se ha puesto de manifiesto la necesidad de comprender como están integradas y reguladas la -- química celular y las actividades sistémicas. Sin embargo muchos detalles aún se ignoran, según lo declara Fitzpatrick en su revisión informativa de la biología de la melanina.

La melanina es producida, exclusivamente, por los melanocitos; - que son células que emigran de la cresta neural al comienzo de la vida fetal para luego atravesar la dermis e instalarse entre los queratinocitos de la capa basal epidérmica.

La terminología para las células que fabrican melanina ha cambiado en los últimos años. En la literatura antigua solían denominarse melanoblastos, mientras que en la actualidad se llaman melanocitos. El término melanoblasto se ha conservado para denominar a las células que durante la vida embrionaria se desarrollan en la cresta neural.

Por lo general las células que contienen melanina y que se encuentran en la dermis son células que no la han fabricado, sino que - la han fagocitado, por lo tanto reciben el nombre de cromatóforas.

Es posible distinguir los melanocitos de otros tipos de células, que no producen melanina, realizando una prueba histoquímica -- llamada "Reacción Dopa" que pone de manifiesto a las células que ---- poseen el equipo metabólico funcional necesario para fabricar dicho pigmento.

La capacidad de los melanocitos para producir melanina depen -

de de su capacidad para sintetizar la enzima o complejo enzimático denominado tirosinasa. Si poseen esta enzima en forma activa y se les -- proporciona el sustrato adecuado, la tirosinasa reacciona con el sus -- trato para formar melanina. Sin embargo la adición de tirosina a las -- preparaciones de epidermis humana no da por resultado la inmediata --- producción de melanina por los melanocitos. Pero si se añade a una pre -- paración adecuada de epidermis, dihidroxifenilalanina, que se denomina Dopa (producto de oxidación de la tirosina), la tirosinasa del inte -- rior de los melanocitos convierte a la Dopa de la solución que penetra en estas células en melanina, y entonces se observa en el citoplasma - de los melanocitos como pigmento oscuro.

La reacción de la Dopa ha demostrado que hay gran número de me -- lanocitos en la epidermis. Según Montagna, una sola de 4 a 10 células de la capa basal de la epidermis humana corresponde a un melanocito.--

Esta reacción también ha sido muy útil para demostrar la dispo -- sición complicada de las prolongaciones que salen de los cuerpos celu -- lares de los melanocitos para entrelazarse con las células epidérmicas terminar en ellas y proporcionarles el pigmento. Estas prolongaciones celulares, muchas veces se llaman dendritas, de ahí que en el pasado - a los melanocitos se les llamaron células dendríticas.

El color de la piel está determinado principalmente por el núme -- ro y tipo de distribución de los melanosomas maduros y granúlos de --- melanina.

Muchos investigadores han informado cantidades prácticamente -- iguales de melanocitos en la capa de células basales, tanto en la piel de caucásicos como de negros. Así, los individuos de raza negra no --- tienen un número mayor de melanocitos, sino que éstos son más grandes y activos; el mismo fenómeno ocurre en las zonas cutáneas más pigmen -- tadas. En las acromias congénitas y adquiridas también hay melanocitos en cantidad normal, pero no producen pigmento..

Sin embargo otros factores también pueden ser responsables del color de la piel, por ejemplo, la presencia de caroteno en la epidermis y dermis; la proporción de luz reflejada y disipada, y la cantidad de sangre, en los vasos sanguíneos dérmicos y subdérmicos.

La marcada variación en la actividad melanogénica en melanocitos de pieles diferentes y la velocidad con que las irradiaciones de luz ultravioleta producen una mayor melanogénesis ha fortalecido la teoría que -- establece la existencia de un sistema inhibitor en los melanocitos, que bloquea la melanogénesis. Halprin y Okkara, sostuvieron que el glutatión reducido es el principal inhibidor. El sistema glutatión reductasa ---- dentro de los melanocitos conserva un 90% del glutatión en el estado reducido.

La irradiación ultravioleta bloquea el sistema reductasa permitiendo que mucho del glutatión pase al estado oxidado S-S. En el estado reducido -SH- el glutatión puede inhibir la formación de melanina ya sea por el bloqueo de la tirosinasa directamente o por combinación para formar un complejo estable con algún producto de la reacción tirosina-tirosinasa.

De ahí que estos grupos sulfhidrilos, que inhiben a la tirosinasa - se consideran como reguladores fisiológicos de la pigmentación.

Otras sustancias tales como cloruros, sulfuros, cianuros, compuestos mercuriales e hidroquinónicos actúan como inhibidores.

Química de la formación de la melanina.- Durante algunas décadas, -- las investigaciones sobre la formación de la melanina no habían hecho -- ningún hallazgo, debido al desconocimiento de las bases del mecanismo -- dinámico de la melanogénesis en el melanocito.

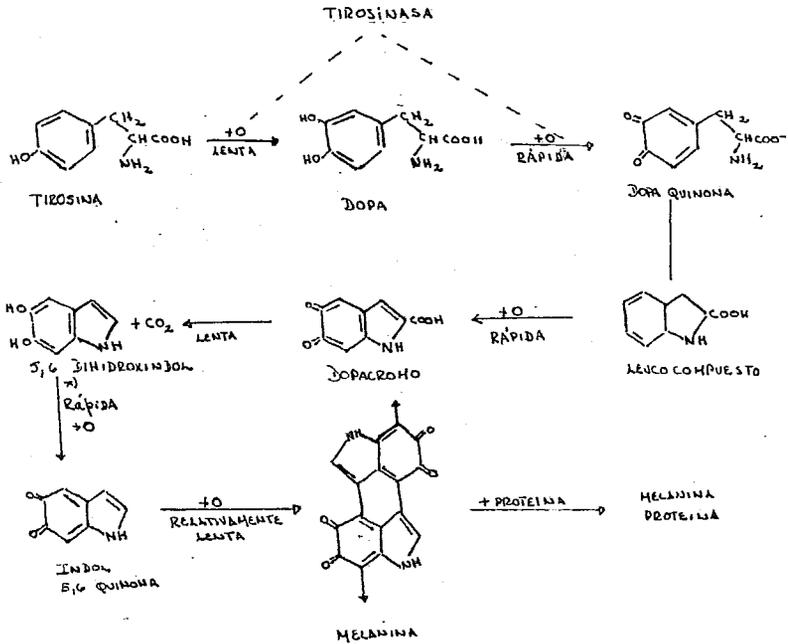
Ahora, es posible describir el proceso real de la biosíntesis de la melanina.

La síntesis de la melanina se debe a una reacción enzimática oxidativa, que ocurre en aerobiosis. El aminoácido tirosina, monofenólico e incoloro es oxidado en el melanocito por una enzima intracelular, la -- tirosinasa (fenoloxidasa, metaloproteína cuyo núcleo prostético es cobre agregado a la histidina), en hidroxifenilalanina (aminoácido difenólico: Dopa). Este primer intermediario se oxida a su vez en dopa quinona, --- sustancia inestable que por procesos metabólicos complejos da origen - a diversos compuestos coloridos del indol, el último de los cuales se transforma por polimerización en melanina.

Raper logró aislar tres sustancias importantes en la biosíntesis.

de la melanina: Dopa, 5, 6, Dihidroindol y Ac. 5, 6 --dehidroxindol-2-carboxílico.

El concepto presente de la formación de melanina en los tejidos -- de los mamíferos se puede ilustrar mediante la siguiente serie de reacciones.



Química de la melanina.- Las melaninas son polímeros superiores -- coloridos desde café hasta negro. Se encuentran ampliamente distribuídos en los animales y plantas. Muchas melaninas están compuestas de C, H, N, O. Algunas veces también se han encontrado S y Fe en ellas, pero estos elementos no forman parte de su estructura.

Función melánica.- La función de la melanina, considerada clásicamente como protección contra la agresión solar, no parece ya tan clara si se tiene en cuenta que la respuesta pigmentaria al estímulo radiante es posterior en varios días a la exposición, cuando la piel ya sufrió sus consecuencias; además, no explicaría la sobrecarga melánica en regiones ocultas de la piel (genitales, aréola) o en la intimidad de los tejidos nerviosos centrales. Con nuestros conocimientos actuales no es posible atribuirle una finalidad determinada.

-----*****-----

ABSORCION A TRAVES DE LA PIEL

La capa córnea de la epidermis consta, como se dijo al hacer el -- estudio de la histología de la piel, de células aplanadas desprovistas de núcleo interdidadas y estrechamente empaquetadas. Estas células ---- sirven como filtro reteniendo partículas de material actuando así como una barrera física que evita la absorción.

La impermeabilidad del estrato córneo ha sido atribuída a la es - tructura anatómica de sus células, a su composición química y a la fun - ción de éstas.

El microscopio electrónico ha revelado que hay diferencias en la estructura de la membrana de las células del estrato córneo y la estruc - tura de la membrana de las células correspondientes a las partes más -- profundas de la epidermis y la dermis.

Los complejos lípido-proteínicos que existen en la capa córnea --- actúan al mismo tiempo como una especie de cemento en la capa queratino - sa y como componentes de la barrera de absorción.

En general se aceptaba que la barrera de la piel residía casi ex - clusivameante en el estrato córneo y que la difusión a través de la --- capa córnea constituía un proceso pasivo.

Uno de los problemas que se presentaron fué encontrar la localiza - ción exacta de esta zona de barrera en la epidermis. Para tratar de re - solver este problema, Feldmann & Maibach trabajaron con hidrocortisona marcada con C¹⁴. Estos investigadores propusieron que la epidermis --- podría poseer dos barreras para la penetración. La primera de ellas es - taría en el estrato córneo, y se puso en evidencia por la gran canti - dad de compuesto radioactivo ahí encontrado. En esta forma probaban que la barrera, había impedido su acceso a las capas más profundas. La se - gunda barrera comprendería los estratos malpighiano y basal. Dichos in - vestigadores consideran que esta segunda barrera puede no tener impor - tancia mientras la piel no haya sufrido alteraciones, debido a la gran eficiencia de la barrera del estrato córneo. En cambio, esta barrera - puede tener gran importancia en la piel enferma o dañada.

En recientes investigaciones realizadas por Marzuli, F.N. y ---- Tregear, R.T. se indica que la piel puede ser un conjunto de numerosas barreras de diferente capacidad. "Toda substancia que por sí misma se interpone en la ruta de penetración de un producto a través de la piel y que retarda la velocidad total de penetración, puede ser considerada barrera"

Conforme atraviesa la epidermis, cada sustancia encuentra diferentes barreras dependiendo de sus propiedades físicas y químicas individuales y su interacción con los tejidos.

La capacidad de absorción de los componentes de la piel también le permite actuar como medio de protección contra la penetración.

El fundamento bioquímico estructural que explique por que las células cornoas son capaces de limitar la difusión transepidermica no se --- comprende aún en su totalidad.

Matoltsy en sus investigaciones sobre la naturaleza química de la barrera "para evitar la penetración del agua" estableció que las proteínas citoplasmáticas llamadas "queratinas" son capaces de funcionar como barrera. Debido a esto la membrana plasmática de las células cornoas --- puede también participar limitando la permeabilidad transepidermica.

En igual forma, Klegman consideró que las propiedades impermeables de la piel de adultos se deben a su capa de queratina.

Se han llevado a cabo muchas investigaciones que intentan determinar cual es la vía de absorción predominante del estrato corno.

Entre estas vías se tienen: La ruta folicular, la de los ductos -- ecrinos o la del área del estrato corno existente entre los apéndices.

Scheuplein ofrece en su trabajo una clara solución al problema.

Por medio de un análisis matemático de la difusión a través de la piel, encontró que la ruta de penetración entre los apéndices es bastante activa durante el estado inicial de difusión. Sin embargo, después de un cierto período de tiempo, se alcanzó un estado de difusión constante a través del estrato corno, llegando a ser ésta la ruta predominante de la penetración.

De acuerdo con estos estudios se sabe que los medicamentos pueden difundirse a través de la piel por tres diferentes rutas:

La región del folículo piloso.

La de los ductos de las glándulas sudoríparas.

A través del estrato corno intacto.

En un estado de difusión transitorio inicial la penetración ocurre a través de los apéndices de la piel, o sean los folículos pilosos y -- los ductos; pero cuando se ha alcanzado un estado de difusión continuo, la penetración ocurre a través del estrato corno. De esto se concluye que no parece haber una sola vía dominante de difusión por lo que un --

medicamento puede penetrar por las tres rutas.

Factores que influyen en la absorción a través de la piel

Shenplin encontró una relación inversa entre la masa molecular -- de la sustancia y la velocidad de absorción.

La velocidad de penetración de los compuestos aplicados sobre la superficie de la piel intacta está relacionada, de un modo general, -- con la diferencia de concentración del compuesto en ambos lados de la membrana. A pesar de ello, al emplear sustancias que son particularmente solubles en lípidos, se observa que esta relación no es apreciable. Como el grosor de la capa córnea cambia con la hidratación, su --- grosor no es un factor constante, pero la concentración de la sustancia que penetra dentro de la membrana alcanza un valor límite al establecerse un equilibrio entre la concentración de la capa córnea y la cantidad de sustancia que ha penetrado. Por lo tanto, cualquier aumento adicional de la concentración del penetrante no afecta ya a la velocidad de absorción sistémica.

Lane y Blank establecieron que al aumentar la concentración de un principio activo hasta el límite de su solubilidad en el vehículo, su acción medicamentosa sobre la piel aumentará en proporción directa al aumento de su concentración.

Coefficiente de partición de la sustancia medicamentosa. -- Las --- sustancias solubles tanto en agua como en lípidos son absorbidas favorablemente a través de la piel. Como ejemplos de tales sustancias tenemos: el hidrato de cloral, el paraaldehído, la acetona y los alcoholes.

Se ha demostrado que ciertas sales liposolubles de metales pesados, como el bicloruro de mercurio, el oleato y el acetato de plomo, etc., son absorbidos a través de la piel intacta. Algunas sustancias que son insolubles en lípidos pueden ser transformadas en la superficie de la piel o en el estrato córneo, en sustancias liposolubles -- ya que forman jabones con los ácidos grasos del sebo y otras grasas -- de la superficie de la piel. Las sales de antimonio, mercurio, estaño, arsénico, bismuto y plomo tienden a formar este tipo de compuestos.

También se llevan a cabo combinaciones entre ácidos grasos y metales pesados, cuando alguno de estos metales se mezcla con una base para unguento, ya que ésta contiene ácidos grasos.

Otras sustancias liposolubles, como las vitaminas A y D, las hormonas sexuales son también absorbidas a través de la piel. Los anestésicos locales liposolubles, como la nupercaina y la procaína producen sus efectos farmacológicos debido a su capacidad de penetración en la piel.

Los estudios de partición de sustancias como el éter, que tiene un coeficiente de partición éter-agua mayor que uno, muestran una penetración óptima en la piel. Sin embargo la determinación del coeficiente de partición, estrato-córneo vehículo da una información más precisa de la velocidad de penetración. Estos coeficientes de partición ya han sido determinados.

Los trabajos teóricos y experimentales de Blank y colaboradores afirman que las sustancias liposolubles abandonan el vehículo disolviéndose en la parte más externa de la capa córnea, penetrando en ella por difusión y manteniendo siempre una mayor concentración en el lado externo o donador.

El coeficiente de partición de un medicamento puede alterarse, modificando los grupos funcionales de la molécula. Estas alteraciones químicas pueden llevarse a cabo sin afectar la actividad farmacológica del medicamento; ocasionado en cambio, un aumento o retardo en su penetración a través de la piel.

Si el compuesto que penetra por la piel es más soluble en la capa córnea que en la capa escamosa, entonces la capa córnea actúa como un reservorio para la sustancia y la penetración en la dermis y en la circulación no está ya limitada por la magnitud del flujo que llega desde la capa córnea.

La diferencia de penetración de un mismo principio activo desde diferentes vehículos se puede explicar a partir de sus coeficientes de partición membrana de la piel-vehículo. Esto significa que la penetración de los medicamentos a través de la piel puede aumentarse por el uso de vehículos adecuados. La afinidad del vehículo por el principio activo puede influir en la liberación de dicho principio.

El pH del vehículo puede influir, en la velocidad de liberación del medicamento ya que la actividad de los medicamentos ácidos o bases se ven afectados por el pH .

Las características de los medios de penetración que afectan la absorción percutánea fueron estudiados en detalle por Malkinson y Tregear. Según ellos entre los numerosos factores que afectan la permeabilidad del estrato córneo destacan: La especie biológica, la edad de la piel, la región del cuerpo, los cambios en la microcirculación, la temperatura y la humedad de la superficie cutánea, y la capa sebácea de su superficie.

La piel de los seres humanos y animales muestran grandes diferencias en sus características físicas, un ejemplo de ello es el número de apéndices por unidad de área y el grosor del estrato córneo. Estas diferencias físicas y estructurales obviamente afectan las rutas de penetración y la resistencia de penetración de la piel. Además, las diferencias bioquímicas entre la piel humana y la de animales, pueden alterar las reacciones de la piel con los agentes penetrantes.

Parmley & Seeds encontraron que en los estados iniciales de la preñez, la piel es permeable al agua tritiada y postularon que durante el período de la vida fetal, la piel actúa como una ruta importante tanto para los solutos como para los líquidos puesto que existe el intercambio acuoso entre el fluido amniótico y el feto. Sin embargo conforme el feto aumenta de edad (hacia la vigésima cuarta semana del período de gestación) se observa una disminución en la permeabilidad de la piel al agua tritiada que, coincide con la iniciación de la queratinización.

Los traumatismos sobre la piel, ya sean ocasionados por accidentes o enfermedad, rompen la continuidad del estrato córneo produciendo un aumento en la permeabilidad de la piel. La penetración de la piel se puede incrementar experimentalmente por la remoción de la barrera de la piel ya sea por lijamiento o aplicación repetida de cintas adhesivas.

Este aumento en la penetración puede deberse además, a la notable vasodilatación causada por la remoción de la barrera.

Durante tal vasodilatación hay un aumento en el flujo sanguíneo que ayuda a reducir el gradiente de concentración de la substancia absorbida permitiendo la penetración de más substancia por la superficie de la piel expuesta. Además de este aumento en la dilatación se puede observar un aumento en la permeabilidad de los capilares locales.

La conservación de la humedad en el estrato córneo ha sido atribuido a la presencia de compuestos de combinación que en conjunto se

conocen como "factor humectante natural". Este factor es producido en la piel pero el mecanismo de su formación aún no se conoce totalmente.

La presencia de dicha factor se determinó extrayéndolo de la piel con éter y alcohol.

La piel libera constantemente agua hacia su superficie, se evapora rápidamente y a este fenómeno se le llama transpiración insensible.

Se ha demostrado que la humedad y la temperatura sobre la piel --- tiene una influencia definitiva en la absorción de las sustancias: Se observó un aumento de penetración en la piel de ácido salicílico y glucocorticoides cuando aumenta la temperatura ambiental de 10°C a 37°C. Un aumento similar en la penetración de estas sustancias se logrará cuando fueron aplicados en la piel completamente hidratada y cuando se estudió con una piel en un medio ambiente con humedad del 50%

Miller y Selle igualmente puntualizaron que el factor que gobierna la permeabilidad de la piel es la presencia del material lípido dentro de los apéndices y sobre la superficie de la piel determinando, en grado sumo que sustancia penetrará. Esto se explica porque la piel contiene ceras, colesterol, ésteres, agua, etc., de tal suerte que la completa insolubilidad de una sustancia tanto en agua como en lípidos, impide su absorción. Por lo tanto la extracción total del lípido en la capa córnea además de dañar significativamente la membrana cambia el coeficiente de partición con lo que se puede lograr una mayor penetración.

PROPIEDADES FISICAS, QUIMICAS Y BIOLÓGICAS DEL MERCURIO Y SUS IONES

Para poder enfocar nuestro estudio a los efectos toxicológicos de -- los mercuriales aplicados tópicamente es necesario hablar, en forma general de las propiedades físicas, químicas y biológicas del mercurio así -- como de algunos de sus compuestos que tienen interes farmacológico.

El mercurio se encuentra localizado en la tabla periódica, entre los elementos de transición, formando parte del grupo II_B, también llamado -- grupo del cinc o de los metales volátiles.

CONSIDERACIONES GENERALES.

Estructura electrónica. -- El mercurio posee dos electrones "s" exte -- riores a capas "d" completas. En la Tabla I se indican su configuración, potenciales de ionización y algunas otras propiedades.

TABLA I

Algunas Propiedades del Mercurio.

Configuración electrónica exterior.	5d ¹⁰ 6s ²
Potenciales de ionización, eV	
1ro.	10.43
2o.	18.65
3o.	34.3
Punto de fusión °C	-38.87
Punto de ebullición °C	357
Calor de vaporización, Kcal/mol	14.7
E ₀ para M ²⁺ + 2e = M, v	0,854
Radio de los iones divalentes, A	0.93

El exámen de los valores de los potenciales tipo indican, que el -- mercurio puede ser considerado como "noble", El mercurio es inerte frente a los ácidos oxidantes.

A temperaturas ordinarias el mercurio es un líquido brillante. Es -- significativamente volátil para ser metal pesado.

Debido a su alta volatilidad y toxicidad, el mercurio debe ser con -- servado en recipientes tapados y manipulado en ambientes bien ventilados.

Debe además destacarse la alta densidad del mercurio, debido a su -- mayor masa atómica y a su estructura compacta.

El mercurio puede actuar con los estados de oxidación + 2 y + 1, --- esto último lo consigue por formación de un enlace molecular metal-metal, poco frecuente, con el que se forma el ión diatómico de mercurio I (mer - curioso Hg_2^{++}).

El Hg se combina con numerosos elementos metálicos, haciéndolo a -- veces con dificultad, pero a veces también en forma violenta, como suce - de con el sodio y el potasio, estas aleaciones se denominan amalgamas y algunas de ellas poseen composiciones definidas, es decir son verdade - ros compuestos. como por ejemplo Hg_2Na . Ciertos metales de transición se caracterizan por no formar amalgamas.

Compuestos mercúricos:

Entre los compuestos de mercurio II más importantes están los halu - ros, los cuales son compuestos covalentes, que se disuelven en agua, sin que se produzca una disociación apreciable de las moléculas HgX_2 .

Cloruro de mercurio II, HgCl_2 .-- Conocido por "sublimado corrosivo" su estructura no es iónica, sino meolecular, con meoléculas lineales rec - tas, de constitución Cl - Hg-Cl. En el comercio se expende como polvo -- blanco. P.esp. 5.44; p.f., 276°.Soluble en agua y en alcohol etílico. - Además de usarse en medicina se ha empleado para la conservación de made - ras y como fungicida en el tratamiento de semillas de plantas. Es un po - deroso tóxico.

Ioduro de Mercurio II. HgI_2 .-- Presenta tres variedades según el pro - cedimiento de obtención y la temperatura: la forma que se obtiene por -- precipitación que es amarilla e insoluble; pulverulenta, cristalina, róm - bica; y que se convierte inmediatamente a la forma roja. Esta segunda -- variedad tiene una red cristalina tetragonal. La tercera variedad es in - colora, inestable, pulverulenta, de aspecto níveo; y se origina cuando - el vapor de HgI_2 es condensado a presión reducida. La variedad más ordi - naria es la roja que tiene peso específico, 7.70; se sublima a 140°y se descompone a 310°. Es muy poco soluble en agua. En soluciones de KI es - más soluble por formarse los iones complejos HgI_2^- y $\text{HgI}_4^{=}$.

Oxido de Mercurio II. HgO .-- Presenta dos modificaciones: una roja y otra amarilla; aunque de igual red cristalina, ortorrómbica no iónica. La diversidad de color se debe a tamaños diferentes de partícula. La - variedad roja se obtiene al tostar intensamente el mercurio en el aire,

también por calcinación suave del nitrato de mercurio. La variedad amarilla se prepara precipitando la solución de una sal de mercurio II con hidróxidos alcalinos. Sus pesos específicos son roja 11.9 y amarilla, - 11.24. El óxido amarillo de mercurio es más reactivo debido a su menor tamaño de partícula.

Es un polvo impalpable, pesado, amarillo o amarillo naranja, inodoro y estable al aire, pero se decolora al exponerlo a la luz. Es prácticamente insoluble en agua, insoluble en alcohol, fácilmente soluble en ácido clorhídrico o nítrico diluidos.

Otras sales mercuríicas.- Entre las sales mercuríicas que poseen un alto carácter iónico, y que por ende se disocian en solución acuosa se encuentran el nitrato, el sulfato y el perclorato.

También existen sales que, al igual que los haluros no se disocian o sólo lo hacen parcialmente (Oxicianuro de mercurio y cianuro mercuríico), o son insolubles en agua y por lo tanto estables frente a ella, - entre estas sales se encuentra el mercurio amoniacado.

Cianuro de mercurio II. $Hg(CN)_2$.- Es un polvo blanco o cristales ortorrómbicos incoloros; p. esp., 3.99. Lo descompone el calor. Se prepara por reacción entre el óxido de mercurio II y una solución de ácido cianhídrico. Es un tóxico poderoso. Se ha empleado en farmacia.

Mercurio amoniacado.- Precipitado blanco. $HgNH_2Cl$.- Es un polvo inodoro, densidad 5.38. Insoluble en agua, alcohol, soluciones calientes de HCl , HNO_3 , ácido acético y soluciones frías de carbonato de amonio o tiosulfato sódico.

Compuestos mercuriosos.-

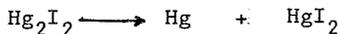
Entre los mejor caracterizados de los pocos compuestos mercuriosos conocidos se encuentran los haluros.

Cloruro de mercurio I, Hg_2Cl_2 .- Conocido con el nombre vulgar de calomelanos. Polvo de masas blancas lustrosas; o cristales blancos; p. esp., 7.15. Se sublima sin fundir, a 383^0 . Prácticamente insoluble, - 2.1 mg por litro a 18^0 .

El nombre de "calomelanos" (derivado del griego) se debe al color negro que adquiere al ser reducido por el amoníaco.

Ioduro de mercurio I, Hg_2I_2 .- Polvo de aspecto amorfo; color amarillo; pero específico 7.70. Se sublima a 140^0 ; descomponiéndose a 290^0 . Insoluble prácticamente en agua. Se descompone a la luz aunque con

lentitud según la siguiente reacción:



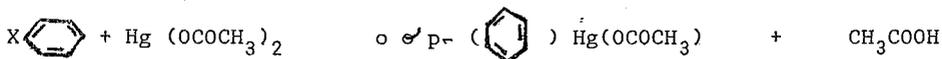
Otros compuestos de mercurio I conocidos son el nitrato mercurioso - dihidratado $\text{Hg}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y el perclorato $\text{Hg}_2(\text{ClO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, -- estas dos sales son muy solubles. También se conocen el sulfato que es -- poco soluble, el clorato, el bromato, el yodato y el acetato.

El ión mercurioso forma muy pocos complejos, esto puede deberse en -- parte a la poca tendencia que posee el Hg_2^{2+} a formar enlaces coordinados, pero influye también el hecho de que el ión mercúrico forma complejos --- mucho más estables que los del Hg_2^{2+} con la mayoría de los ligandos; como por ejemplo CN^- , I^- , aminas y sulfuros de alquilo.

Compuestos Organomercúricos:

Debido a su mayor capacidad para formar enlaces covalentes, el mer -- curio forma numerosos compuestos organometálicos, generalmente del tipo $\text{R}_2\text{-Hg}$ y R-Hg-X , (donde R es un grupo alquilo o arilo) que se caracteri -- zan por ser estables tanto frente al agua como el aire. Los compuestos -- análogos del Zn y el Cd son inestables frente al aire y al agua y son ge -- neralmente mucho más reactivos. Se conoce gran número de compuestos orga -- nomercúricos, algunos de los cuales son de utilidad práctica debido a sus propiedades fisiológicas. Se obtienen haciendo reaccionar HgCl_2 con rea -- tivos de Grignard en relaciones moleculares adecuadas.

En el caso de los compuestos aril mercúricos pueden utilizarse diver -- sas reacciones. En particular cabe mencionar la reacción de "Mercuriación" de acuerdo con la siguiente reacción, que es bastante general:



Los compuestos RHgX son sólidos cristalinos cuyas propiedades depen -- den de la naturaleza de X.

Los compuestos R_2Hg poseen una reactividad muy pequeña frente al -- oxígeno, agua e hidrógeno activo y grupos orgánicos funcionales en gene -- ral.

No se conocen compuestos orgánicos de mercurio I.

Complejos Mercúricos:

El ión mercurio posee una fuerte tendencia a formar complejos, --- siendo sus números de coordinación característicos dos, lineal y cuatro tetrahédrico. En general, los enlaces mercurio-ligante posee un alto -- grado de carácter covalente, particularmente los complejos bicoordena - dos. Los complejos más estables son los que contienen halógeno, carbono, nitrógeno, fósforo, azufre como átomos ligantes.

Propiedades Biológicas de los Iones Mercurio.

Dentro del grupo de los metales volátiles (ver tabla periódica) se encuentran en mercurio y el cadmio los cuales no desempeñan ningún papel conocido en los organismos vivos.

El mercurio elemental tiene baja reactividad química, en la serie electromotriz él está debajo del hidrógeno y este hecho es importante - para considerar la toxicidad del metal libre.

El mercurio fácilmente forma enlaces covalentes y este comporta -- miento es el que explica la mayor parte de las propiedades biológicas - de los compuestos de este metal.

Muchos iones, al igual que el mercurio, forman sales insolubles -- con las proteínas y son excelentes agentes para precipitarlas. De ahí - que los compuestos de mercurio ejercen una acción específica de preci - pitación de proteínas y por lo tanto son irritantes. La mayoría de ---- estos compuestos se comportan como bacteriostáticos. Han sido propuestas numerosas teorías del mecanismo de acción antibacteriana de los compues - tos del mercurio, la explicación de más aceptación general en el presen - te es que los iones mercurio inhiben enzimas sulfhidríticas. Ver tabla II.

Quando el azufre está en forma de grupos sulfhidrilos, el mercurio divalente reemplaza el átomo de hidrógeno para formar marcapturos, ---- $XHgSR$ y $Hg(SR)_2$, en donde X es una radical electronegativo y R es una -- proteína, realmente los compuestos sulfhidríticos han sido durante mucho tiempo conocidos como marcaptanos a causa de su habilidad para "capturar" mercurio, los mercuriales orgánicos forman marcapturos del tipo ----- $R-Hg-SR'$.

La inhibición de las enzimas sulfhidríticas por iones mercurio es reversible, si el metal es separado de la enzima la actividad se resta - ura, ésta es la base para el tratamiento del envenamiento por mercurio mediante tioles como el dimercaprol y la penicilamina.

El mercurio se combina igualmente con otros ligandos de importan -

cia fisiológica, tales como grupos fosforilo, carboxilo, amido y amina, la combinación masiva con tales grupos, contribuye a los efectos de inhibición enzimática, precipitación de proteínas y efectos corrosivos de los iones mercurio.

Tabla II: Algunos inhibidores de enzimas utilizados comúnmente:

I n h i b i d o r	Grupo de la enzima que se combina con el inhibidor.
Cianuro.....	Fe ⁺⁺⁺ , Cu, Zn y algunos otros metales.
Sulfuro.....	Metales diversos.
Fluoruro.....	Mg, Ca y otros metales.
Oxalato.....	Ca, Mg.
Monóxido de carbono.....	Fe ⁺⁺ , Cu.
Dietilditrocarbamato.....	Cu.
Pirofosfato.....	Mg, Mn, Zn y otros metales.
4 Dipiridilo.....	Fe.
Azida.....	Enzimas de ferriprotoporfirina
▷Fenantrolina.....	Fe, Co, Zn y otros metales.
Etilendiaminotetracetato.....	Iones de diversos metales.
Cisteína y otros compuestos con sulfhidrilos.....	Fe, Cu y otros metales; pueden también producir una reducción
Metales pesados (Ag ⁺ , Hg ⁺⁺ , Pb ⁺⁺ , etc)..	Sulfhidrilo; también pueden dar lugar a una precipitación de la proteína no específica.
Yodo-acetamida.....	Sulfhidrilo, imidazol, carboxilo, tiol, éter.
p-Mercuribenzoato.....	Sulfhidrilo.
Diversos arsenicales.....	Sulfhidrilo.
N-Etilmaleimida.....	Sulfhidrilo.
Fluorófosfato de diisopropilo.....	Hidroxil serina.

PENETRACION DE LOS COMPUESTOS MERCURIALES POR LA PIEL

Aún cuando la literatura brinda amplia información sobre los riesgos toxicológicos del mercurio, sólo una mínima parte corresponde a los mercuriales aplicados tópicamente. De ahí que en este capítulo y en los dos últimos de este trabajo, se hace una revisión de los más recientes informes sobre la absorción percutánea de los mercuriales, su posible cuantificación y los efectos tóxicos que más comunmente se presentan después de su continua aplicación.

La absorción, distribución y excreción de los mercuriales varía considerablemente según el tipo de compuesto.

El hecho de que el mercurio elemental pueda ser absorbido a través de la piel se explica si se toma en cuenta su solubilidad en lípidos.

Se cree que la absorción percutánea del metal ocurre exclusivamente a través de los apéndices de la piel, ya que se ha comprobado la existencia de depósitos de mercurio. Estos se observan microscópicamente empleando o no reacciones histoquímicas en glándulas sebáceas y en el folículo del pelo, pero en toda la dermis.

Witten et al y Scott usaron bicloruro de mercurio radioactivo en estudios autorradiográficos y demostraron que la penetración del mercurio se llevó a cabo a través de toda la epidermis, tanto en los folículos del pelo como en los ductos sudoríparos. En ambos estudios los autores observaron que si el compuesto mercurial era frotado sobre la superficie de la piel los sitios de frotación o untura presentaban obstrucción, a causa de la aplicación del mercurial. Existen evidencias suficientes para considerar que la frotación es un factor que aumenta la absorción de los iones mercurio.

Frithz y Lagerholm, observaron la localización submicroscópica del mercurio en las células epidérmicas normales y psoríasicas después de aplicar cloruro de mercurio amoniacado, y no encontraron ninguna diferencia en la localización del mercurio en el interior de la epidermis normal y psoríasica.

Sin embargo el estado de salud de la piel tiene gran importancia ya que determina la cantidad de la sustancia que penetra.

El mercurio y sus compuestos se absorben con rapidez a través de la piel intacta y su acumulación en ella se debe al prolongado uso de medicamentos a base de mercurio. En esta forma se produce un aumento local del metal que no ocurriría si el compuesto mercurial fuera removido o

excretado.

Las diferencias en distribución y excreción de los diversos compuestos mercuriales y la gran variabilidad de comportamiento respecto a la sensibilidad y velocidad de excreción del mercurio entre los individuos dificultan que se obtenga una relación entre los efectos tóxicos, el grado de exposición y la excreción del metal.

Cuando el mercurio absorbido pasa a la sangre se encuentra fuertemente unido a las proteínas del plasma y eritrocitos. Sin embargo posteriormente el mercurio se distribuye en los tejidos. En el riñón el mercurio se encuentra principalmente en los túbulos proximales y es en este órgano donde se lleva a cabo principalmente su excreción.

El mercurio contenido en el cerebro disminuye en una forma particularmente lenta durante la excreción.

En los animales, los compuestos fenilmercuricos parecen ser convertidos en compuestos inorgánicos y en este último caso muestran una distribución similar, pero no idéntica a aquella de los inorgánicos.

Se ha observado que los pacientes con psoriasis tratados con ungüentos mercuriales presentan una excreción elevada de mercurio, aún cuando el área de aplicación fué solamente el cuero cabelludo. Sin embargo no se encontró una relación constante entre los niveles de mercurio en orina y el tamaño del área de la piel tratada. Las investigaciones indican que la absorción es una característica individual. Estos hallazgos explican a su vez la variación en la concentración de mercurio excretado en la orina de pacientes que usan cremas blanqueadoras debido a que la retención de mercurio que existe en la piel es una característica individual.

El mercurio amoniacado se consideraba como el compuesto de mercurio con menor poder de absorción percutánea. Aunque es relativamente insoluble en lípidos, tiende a formar con los ácidos grasos presentes en el sebo oleatos liposolubles sobre la superficie de la piel, lo que da por resultado un aumento en su absorción.

En este capítulo se analizarán tres de los más recientes e importantes estudios de absorción percutánea de mercurio. Los dos primeros son estudios ultraestructurales de la localización del mercurio en la epidermis, cada una de dichas investigaciones será considerada por separado.

El primero fué realizado por Silberberg y en él estudió la localización del mercurio en el estrato córneo, después de la aplicación de cloruro mercurico sobre la espalda de dos personas voluntarias.

El segundo es un estudio ultraestructural del tejido de una paciente

consumidora crónica de cremas mercuriales.

El tercer estudio fué presentado en 1972 y toma en cuenta los aspectos cualitativos de la absorción percutánea con el fin de encontrar una relación entre la aplicación sobre la piel de compuestos mercuriales y la intoxicación sistémica.

PRIMER ESTUDIO.- Para detectar el mercurio en la piel, los autores utilizaron cloruro mercúrico y mercurio amoniacado en presencia de sulfuro de amonio para producir en ambos casos sulfuro mercúrico. Esta es una sustancia que se usa como trazador en estudios de microscopía electrónica debido a que es suficientemente denso para disipar a los electrones y puede distinguirse con facilidad de otras sustancias a nivel ultraestructural.

Dos horas después de la aplicación por separado del material prueba y el vehículo en dos lugares análogos de la espalda se tomaron biopsias de los dos sitios usando anestesia local con clorhidrato de lidocaína. Las muestras fueron estudiadas mediante técnicas modificadas de microscopía electrónica hasta encontrar un método adecuado para detectar el paso del mercurio a través de las capas celulares y de los espacios intercelulares del estrato córneo. El mercurio se aplicó tópicamente en forma de solución de cloruro de mercurio o como ungüento de cloruro de mercurio amoniacado.

Las partículas electrónicamente densas, visibles en las micrografías representan sales de mercurio o complejos de mercurio con proteínas y su tamaño varió desde 50°A a 350° (Ver figura 8).

La mayor visualización del mercurio o sus complejos se obtuvo cuando el tejido se fijó en glutaldehído, luego se trató con sulfuro de amonio para después fijarlo en tetraóxido de osmio (Fig.8-12).

El recubrimiento de la muestra con carbón evitó la pérdida de Hg por sublimación.

Se observó la presencia de partículas electrónicas como las descritas arriba, solamente en aquellas áreas de la piel que habían sido tratadas con sales de mercurio, no así en los sitios de control tratadas con vehículo puro.

Los cortes no teñidos mostraron la presencia de partículas electrónicamente densas con una distribución muy parecida a la de los tejidos teñidos (Fig 11 y 12).

Los descubrimientos realizados en dicha investigación, se describen en las fotografías (8, 9, 10, 11 y 12).



FIG. 8.- SECCION DE PIEL TENIDA A LA CUAL SE LE APLICÓ CLORURO MERCURICO. VEA LA EXPLICACION EN EL TEXTO. X 43,000. LA FOTOGRAFIA MUESTRA VARIOS TAMAÑOS DE PARTICULAS. TENIDAS CON ACETATO DE URANILO Y CITRATO DE PLOMO.



FIG 9. CORTE DE PIEL EN LA QUE SE APLICÓ CLORURO DE MERCURIO, TENIDO CON ACETATO DE URANILO Y CITRATO DE PLOMO. X 47,500.



FIG.10. ESTA FOTOMICROGRAFIA REPRESENTA PIEL TRATADA CON CLORURO ---
 MERCURICO. EL AREA CORRESPONDE A LA PARTE MEDIA DE LAS CAPAS
 MAS BAJAS DEL ESTRATO CORNEO DEL MISMO TEJIDO DESCRITO EN ---
 LAS FIGURAS 8 Y 9. EN ALGUNAS CAPAS DE CELULAS SE OBSERVAN ---
 CUERPOS ELECTRONICAMENTE DENSOS (X) DE NATURALEZA DESCONOCI-
 DA. TENIDA CON ACETATO DE URANILO Y CITRATO DE PLOMO; X ---
 43,300.



FIG. 11. SECCION NO TEÑIDA DE TEJIDO, TOMADO DE UN SITIO DE LA PIEL EN QUE SE APLICÓ CLORURO MERCÚRICO, X 30,000.



FIG.12. SECCION NO TENIDA DE ESTRATO CORNEO DE UN SITIO DONDE SE APLICO CLORURO MERCURICO. X 50,000.

En las figuras 8, 9, y 10 se muestran las capas representativas celulares del estrato córneo, desde las más superficiales hasta las más profundas, cercanas al estrato granuloso.

La figura 8 muestra una sección de piel en la que se aplicó cloruro mercúrico. Desde la superficie hasta el interior, se puede observar aglomerados de partículas electrónicamente densas (P) al parecer situadas -- sobre la superficie del estrato córneo, a su vez pueden ser observadas -- partículas densas electrónicas dispersas (p) situadas encima o dentro de una célula superficial del estrato córneo. Estas partículas se ponen en evidencia especialmente en el área de los ligamentos (desmosomas). Ambos tipos de partículas (P, p) son empleadas para representar mercurio en va rios complejos.

El espacio intercelular (IC) contiene otras partículas densas electrónicas (Y) en aglomerados, que algunas veces se observaron en las ---- secciones de piel teñida que no fué tratada con la sal de mercurio.

En el espacio intercelular entre la primera capa de células del estrato córneo (C_1) y la segunda capa de células córneas (C_2) se observa -- una densidad moderada. La substancia intercelular presenta una opacidad variable a veces menor que la del medio circundante.

También se ponen de manifiesto algunas estructuras vesiculares (v), Estas dos últimas características se observaron a la vez la piel no tratada con $HgCl_2$.

La figura 9 presenta un área subyacente de la misma muestra de la -- fotografía 8.

Los agregados electrónicamente densos marcados con Y son especialmente notorios en las partes superior e inferior del segundo espacio intercelular (IC_2). Es difícil decir si el mercurio o sus complejos están dentro o sobre estos agregados porque aspectos análogos de las estructuras Y se observan aún en el estrato córneo de la piel tratada con el --- vehículo sólo.

En la figura 10, se describen, algunas de las capas más bajas del estrato córneo de la misma muestra de tejido utilizado para las fotografías 8 y 9. Las partículas electrónicamente densas (p) pueden estar --- colocadas en el interior o encima de las capas de células del estrato -- córneo. Estas partículas se observan especialmente en los espacios intercelulares (I.C).

En algunas áreas estas partículas (p) son más numerosas, por ejemplo en la región de los ligamentos o desmosomas (d).

En algunas capas celulares están presentes, cuerpos electrónicamente densos (x) de naturaleza desconocida.

La figura 11 muestra una sección de tejido no teñido, que se tomó de una zona de la piel en que se aplicó cloruro mercuríco.

El espacio intercelular I.C. contiene aglomerados electrónicamente densos (Y) colocados dentro o encima de áreas de mayor densidad electrónica. Estos aglomerados se observan a veces en las secciones de piel en que únicamente se aplica vehículo. Cuando esto ocurre se aprecian menos partículas electrónicamente densas asociadas con ellas que las mostradas en esta figura.

Las partículas (p) son especialmente notorias en las regiones de los ligamentos o desmosomas. Se encontraron áreas de mayor densidad electrónica en algunas porciones de la membrana (M) de células del estrato córneo. Algunas de estas áreas tienen partículas (p) dentro o sobre ellas.

En sitios de piel tratados únicamente con el vehículo, sólo la superficie de una membrana de una célula de estrato córneo mostró una densidad electrónica mayor. En ningún caso se presentaron partículas (p) en estos sitios.

La figura 12 es la misma que la 4 excepto que muestra con más claridad la posición de las partículas (p) en los desmosomas.

La figura 13 muestra una sección de piel humana normal, no teñida y que se sumergió en cloruro de mercurio; luego se lavó con agua destilada y se cubrió con carbón. Aquí se puede ver la variación en tamaños de las partículas de mercurio. (Pp).



FIG.13 SECCION NO TENIDA DE PIEL HUMANA NORMAL QUE HABIA SIDO SUMERGIDA EN CLORURO DE MERCURIO, LAVADA CON AGUA DESTILADA Y RECUBIERTA DE CARBON. SE PUEDE OBSERVAR LA VARIACION DE TAMAÑO DE LAS PARTICULAS DE MERCURIO (P,p). LAS PARTICULAS ESTAN -- DISTRIBUIDAS AL AZAR. X 60,000.

Segundo Estudio

Burge, K.M. y Ninkelmann, estudiaron recientemente la naturaleza de la pigmentación resultante de la continua aplicación de una crema cosmética, que contiene mercurio y bismuto. Su interés en este estudio se dirigió principalmente a la localización ultraestructural del metal y su identificación en los tejidos.

El estudio fue realizado sobre la piel de una mujer blanca de 74 años de edad quien había usado cremas mercuriales blanqueadoras desde su adolescencia. Presentaba una pigmentación café grisácea en la cara, el cuello y la parte superior del pecho, encontrándose muy acentuada en las áreas periorbitales y en las arrugas de la piel. La etiqueta del recipiente de la crema en cuestión indicaba los siguientes ingredientes activos: mercurio amoniacado 4%, óxido de zinc, subnitrito de bismuto. Esta mujer se había aplicado la crema diariamente, dejándola sobre la piel toda la noche por un período de 30 días, luego interrumpía su uso los siguientes 30 días y repetía las aplicaciones por un período parecido si era necesario.

Materiales y Métodos

Se tomó una biopsia del cuello de la paciente 16 horas después de la última aplicación de la crema, y se estudió empleando diferentes métodos:

1) Mediante el teñido con colorantes histológicos de rutina, usando además nitrato de plata (para identificar melanina) y ferrocianuro de potasio (Reactivo de Perls para hierro).

En estos cortes teñidos con hematoxilina - eosina la morfología de la epidermis apareció normal excepto por la presencia poco frecuente en la capa basal de células claras vacuoladas y por la existencia de numerosos gránulos gruesos café-negruscos en la dermis. Se observó concentración de estos gránulos en: a) la parte superior de la dermis, b) algunos macrofágos, c) localizados cerca de los capilares, d) en forma libre en la dermis.

Los cortes teñidos con nitrato de plata revelaron concentraciones marcadamente grandes de melanina en la capa basal, con coronamiento supranuclear del pigmento en algunas células. Conforme se llegaba la superficie del estrato córneo las cantidades de melanina van disminu-

yendo.

La tinción para fierro dió resultados negativos.

2) Por medio del microscopio de luz polarizada y de campo oscuro.

Los cortes no teñidos observados con el microscopio de luz polarizada no mostraron gránulos. Sin embargo tanto los cortes no teñidos -- como los teñidos (con hematoxilina-eosina) revelaron con el microscopio de campo oscuro gránulos numerosos de diversos tamaños, brillantes y refráctiles, localizados sobre el estrato córneo y en la dermis. Los gránulos fueron más abundantes en la parte superior de la dermis -- donde se observaron franjas de gránulos paralelos a las fibras elásticas.

3) Mediante el Método de Hand y colaboradores para la identificación histoquímica del mercurio.

Se realizó en cortes congelados. Mediante este método las partículas de mercurio se reducen con cloruro estanoso para formar esferas -- negras de mercurio metálico en el tejido. Estas partículas son disueltas posteriormente por tintura de iodo.

Esta prueba dió resultados positivos con cortes de tejido de los pacientes estudiados y resultados negativos con cortes normales con control.

4) Por el Método de Castel para la identificación histoquímica -- del bismuto.

Con este método el doble yoduro de bismuto es precipitado con -- sulfato de brucina para formar un precipitado rojo. No pudo identificarse bismuto sobre los cortes en parafina usando este método.

5) Identificación de mercurio por el método de análisis de neutrón activación.

Se emplearon cortes de tejido dérmico sin teñir, se fijaron en -- formalina y su cubrieron con parafina. Durante el análisis, la cantidad de mercurio radioactivo de las muestras fué comparado con un ----

estandar irradiado bajo las mismas condiciones. De este modo se logró una determinación cuantitativa del mercurio contenido en los tejidos.

La concentración total de mercurio elemental en el tejido húmedo se estimó como 225 p.p.m., valor que está por encima del normal (1 p.p.m.) para material biológico.

La sensibilidad de esta técnica para el mercurio es alta y permite la cuantificación de una cantidad cincuenta veces menor que la encontrada en los tejidos. Desgraciadamente la detección del bismuto por este método es impráctico debido a la baja sensibilidad para este elemento. Por consiguiente el análisis para bismuto no pudo ser ejecutado.

6) De acuerdo con la técnica de microscopía electrónica.

Otros bloques de tejido de la misma muestra fueron tratados de acuerdo con la técnica de microscopía electrónica. Con el microscopio se observaron gránulos en forma de pequeñas partículas electrónicamente densas las cuales se encontraban unidas para formar gránulos más grandes, gruesos y de mayor densidad. Estos últimos tienen forma redonda, con bordes finos y dentados y de un tamaño aproximado de unos 3400 angstroms en diámetro. Las partículas más pequeñas reunidas para formar gránulos metálicos de mayor tamaño, tienen un diámetro aproximado de 140°A .

Dentro de la dermis los gránulos frecuentemente estuvieron asociados con fibras elásticas (Fig 14), situados libres entre las fibras colágenas (Fig. 15) y se encontraron en el citoplasma de macrófagos en estructuras parecidas a lisosomas (Fig 16). Dentro de la epidermis los gránulos metálicos no pudieron ser encontrados por debajo del nivel de la capa superficial del estrato córneo.

Las células de Langerhans se identificaron en la cantidad habitual (Fig 17). No se encontraron partículas metálicas características dentro de estas células ni en los queratinocitos. Los melanocitos mostraron numerosos gránulos de melanina en diversos grados de maduración (Fig.18). Las características estructurales de los melanosomas no presentaron anomalías. Se encontraron algunas células fibrosas con grandes vacuolas citoplasmáticas (que probablemente contenían lípidos) dispuestas sobre la membrana basal (Fig.19). Estas células no mostraron desmosomas, pero contenían gránulos citoplásmicos no característicos. Los autores de este estudio consideran que representan --

un tipo indeterminado de células dendríticas que han sufrido una vacuolización, lipídica poco usual. Formulan la hipótesis de que estas células son el producto de algunos efectos metabólicos tóxicos del mercurio o -- posiblemente son formas de malanocitos degenerados.

Aún cuando estos autores determinaron el mercurio por medio de análisis de neutrones activados, en los tejidos dérmicos de la paciente, y las densidades granulares observadas con el microscópio electrónico son similares a las densidades del mercurio informadas por Silberberg; los autores concluyen que estas densidades no solo representan mercurio -- sino que también pueden contener bismuto y zinc.

La baja sensibilidad de los métodos histoquímicos para el bismuto impide la eliminación de este metal como un posible contribuyente de -- las densidades observadas.



FIG. 14. GRANULOS QUE PROBABLEMENTE REPRESENTAN MERCURIO (Hg) -----
ASOCIADOS CON FIBRAS ELASTICAS (E) EN LA PARTE SUPERIOR DE
LA DERMIS. C INDICA FIBRAS COLAGENAS (X 2,350).



FIG. 15. GRANULOS SITUADOS LIBREMENTE EN LA DERMIS. NOTENSE LOS BORDES DENTADOS QUE RODEAN A LAS PEQUEÑAS PARTICULAS, Y LOS ESPACIOS VACIOS QUE PROBLAMENTE SE PRODUCEN POR LA SUBLIMACION DEL MERCURIO POR EL RAYO DE ELECTRONES. LOS GRANULOS SON DE 3,4000 μ EN LA PORCION MAS ANCHA (X 26,088).

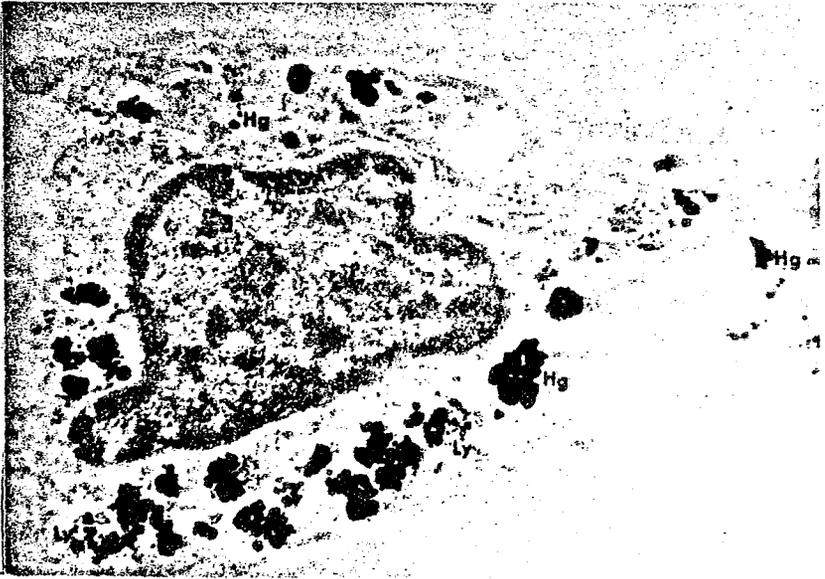


FIG.16. MACROFAGOS DERMICOS CONTENIENDO GRANULOS DE MERCURIO DE --- VARIOS TAMAÑOS, ALGUNOS APARECEN DENTRO DE CUERPOS PARECIDOS LISOSOMAS (LY) (LIGERAMENTE MENOS DE X 5,737).

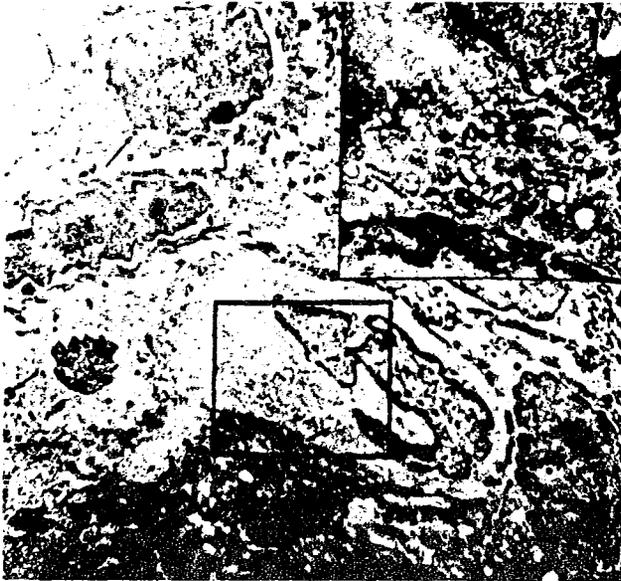


FIG.17. LOS GRANULOS DE MELANINA (FLECHAS) FUERON VISTOS EN LOS --- QUERATINOCITOS BASALES (B) Y EN LOS QUERATINOCITOS (K), PERO NO EN LAS CELULAS DE LANGERHANS. Lg, GRANULOS DE LANGERHANS. (LEVEMENTE REDUCIDOS DE X 7,874).

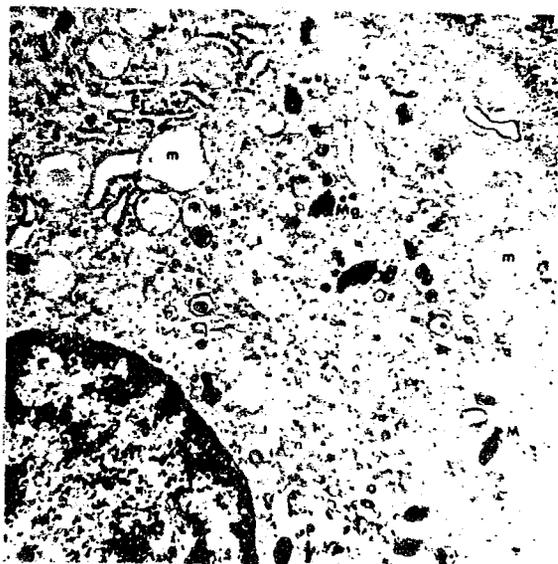


FIG.18. MELANOCITOS MOSTRANDO UNA MADURACION DEL GRANULO DE MALANI-
NA ESTRUCTURALMENTE NORMAL; m, MITOCONDRIA; Er, RETICULO --
ENDOPLASMICO; Y N, NUCLEO (LIGERAMENTE REDUCIDO DE X 7,874).



FIG. 19. CELULAS DENDRITICAS CONTENIENDO NUMEROSAS VACUOLAS LIPIDICAS (V), DESCANSANDO SOBRE LA MEMBRANA BASAL (B.L.) (POCO MENOS DE X 25350).

Tercer Estudio

Debido a que tanto los mercuriales orgánicos como los inorgánicos son empleados en preparaciones tópicas, en este estudio los autores -- eligieron una forma orgánica, el acetato de fenil mercurio (AFM), que se usa como preservativo cosmético, y el mercurio amoniacado (MAM), -- -forma inorgánica- que se emplea como ingrediente activo en cremas --- blanqueadoras de la piel.

La penetración del mercurio marcado ^{203}Hg en AFM (Acetato de ---- fenil mercurio) y MAM (Mercurio amoniacado) se llevó a cabo en el es - trato córneo proveniente de antebrazos humanos.

El estrato córneo se separó de la piel de los antebrazos como una lámina continua mediante la frotación del área con alcohol etílico al 70%, administrando después aire seco y aplicando una venda adhesiva -- para su total remoción.

El estrato córneo así removido fué cortado después en discos de - 1 cm. de diámetro y montado en una cámara de difusión de acero inoxi - dable (Fig. 20). Una determinada cantidad de agente marcado se aplicó en el centro de la superficie exterior del tejido, y se cerró la celda. El agente que penetró a través del tejido fué arrastrado por una solu - ción isotónica a 37°C con un flujo constante de 10 ml/ hr. Posterior - mente se calculó la penetración por la reactividad del líquido que -- salió de la cámara de difusión. En este estudio el flujo de la solu - ción salina se limitó a una hora para cada tiempo de colección y sub - secuentemente a 1,3,5,7,24 horas etc., con el objeto de reducir el -- factor de dilución en vista de la pequeña cantidad del penetrante --- colectado.

Debido al bajo nivel de Hg^{203} cuantificado y considerando la ca - pacidad del mercurio para reaccionar con los tejidos de la piel, los problemas para obtener resultados cuantitativos aumentaron. De ahí -- que los datos obtenidos son solo aproximaciones significativas y ---- útiles que proporcionan velocidades relativas de penetración.

Parte experimental con Acetato de Fenil mercurio y resultados -- obtenidos.

El AFM es usado como preservativo cosmético en concentraciones que varían desde 0.006 a 0.05%.

A concentraciones de 0.1% y superiores AFM es un irritante de - la piel, de 0.1 a 0.05% de concentración es un sensibilizador de la - piel. No tiene acción sensibilizadora a una concentración de 0.001%.

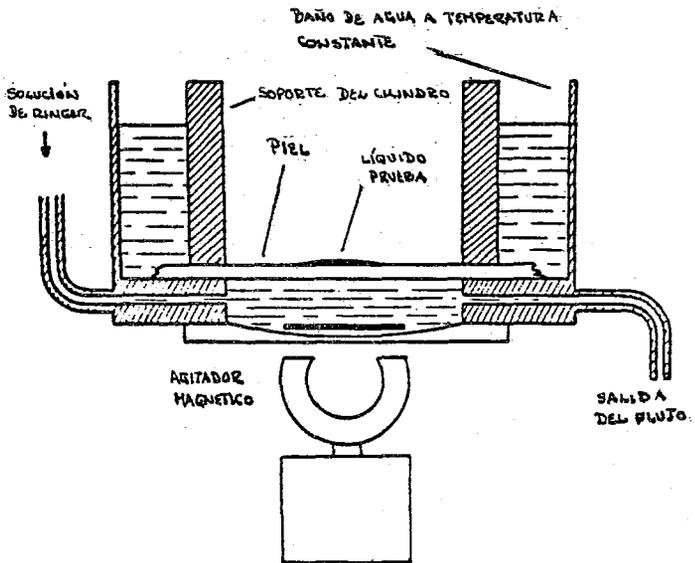


FIG. 20 CAMARA DE DIFUSION USADA EN LOS ESTUDIOS DE PENETRACION DE SUBSTANCIAS A TRAVES DEL ESTRATO CORNEO.

Las pruebas de penetración se realizaron usando concentraciones de 1.00, 0.50, 0.25, 0.13, 0.06, y 0.001%. Los resultados fueron completamente variables, sin embargo demostraron que el AFM escasamente penetra a través de la piel (Tabla III y IV).

A concentraciones de 1 a 0.06% la velocidad media constante máxima varió entre 5 y 0.2 ng de AFM/cm²/hr. con una concentración de 0.001% la velocidad fué de prácticamente cero. Las velocidades para las concentraciones de 0.06 a 1.0% fueron variables (Tabla III), pero no significativamente diferentes, aún cuando abarcaron un rango de 20 unidades.

Entre 0.06 y 0.001% de concentración (Tabla IV), las velocidades fueron significativamente diferentes.

Tomando en cuenta los datos anteriores y de acuerdo con la premisa, de que la sensibilización de la piel se manifiesta solamente cuando hay penetración, es posible concluir que los datos obtenidos confirman la validez de estas pruebas de penetración en la piel. Puesto que la sensibilización de la piel del hombre ocurre de un 0.01-0.05% pero no a un 0.001% porque prácticamente a esta concentración no hay absorción es casi cero, de ahí que la penetración de la piel tiene lugar a las más altas concentraciones pero no a las más bajas.

Parte experimental con mercurio amoniacado y resultados obtenidos.

El mercurio amoniacado es usado en cremas blanqueadoras para la piel en concentraciones de 1 al 5%. En los estudios de penetración se usó una crema blanqueadora comercial que contenía un 0.9% de mercurio amoniacado a la que se le añadió mercurio-amoniacado marcado Hg²⁰³ para producir concentraciones de 3.9, 5.4, y 9.9 de mercurio amoniacado total.

Los resultados de la Tabla V muestran que a partir de estas concentraciones la penetración en la piel en las primeras 24 horas fué de 50 a 200 ng de MAM/cm²/hr y que la penetración decreció durante un período de 24-72 horas.

De acuerdo con los datos de la Tabla V la penetración, se encuentra inversamente relacionada con la concentración.

El descenso en la velocidad como una función del tiempo es probable que esté relacionada con una reacción entre el mercurio amoniacado y el tejido de la piel.

De los resultados de estos estudios de penetración en la piel llevados a cabo con acetato de fenil mercurio y mercurio amoniacado -

T A B L A III

Velocidades de penetración constantes máximas promedio del Hg²⁰³ en acetato de fenil mercurio^a a través de trozos de estrato córneo, - provenientes de antebrazos humanos.

Concentración (%)	No.de Pruebas	Velocidad de Penetración Promedio (ng/cm ² /hr)	
		0- 24 hr	24-72 hr
0.06	4	0.2	0.1
0.13	4	0.3	0.1
	8	4.0	0.2
0.25	8	2.0	0.3
0.50	12	3.0	1.0
1.00	12	2.0	1.0

^aen alcohol al 95%

T A B L A IV

Velocidades de Penetración constantes máximas promedio del Hg²⁰³ en acetato de fenil mercurio^a a través de trozos de estrato córneo, - provenientes de antebrazos humanos.)Pruebas paralelas)^b.

Concentración (%)	No.de Pruebas	Velocidad de Penetración Promedio (ng/cm ² /hr)
		0-24 hr.
0.001 Probadas	5	0.03
0.063 Paralelamente	5	2.00
0.063 Probadas	11	1.00
0.125 Paralelamente	7	2.00
0.250	8	5.00
0.500	10	2.00

^a

en alcohol al 95%

^blos ensayos fueron realizados al mismo tiempo en trozos de tejidos -- provenientes de una misma muestra, para que así se observara mejor -- el efecto de la concentración en la absorción y se evitarán errores -- por el uso de muestras tomadas de diferentes fuentes y ensayadas en -- tiempos diferentes.

se puede establecer que de acuerdo con las concentraciones de su uso - el MAM manifiesta una absorción 10 veces mayor que el AFM. La varia -- ción en los resultados se puede explicar en cierto modo por la gran -- diferencia en la susceptibilidad que presentan los individuos hacia -- los mercuriales, aunque también el tamaño de la molécula puede influir.

De los datos de la Tabla V se puede estimar que por lo menos ---- 100 ng/cm²/hr o 2.4 μ g/cm²día se transfieren al cuerpo después de la - aplicación de una crema con mercurio amoniacado al 3% en lcm² de piel. Se calcula que 20 μ g de mercurio se absorben desde los alimentos.

Esta cantidad puede resultar de la aplicación diaria del mercurio contenido en las cremas blanqueadoras, si estas son aplicaciones sobre menos de 10 cm² de piel suponiendo que ambos están en forma de AMM.

Sin embargo generalmente las mujeres se aplican estas cremas en - por lo menos 200 cm² y frecuentemente en áreas mucho mayores. Resulta pues que la absorción del mercurio, debido al uso de cremas blanquea - doras es casi 20 veces mayor que la obtenida en los alimentos y es aún mayor cuando las áreas de aplicación son mayores.

En esta evaluación no se ha considerado la posibilidad de una in - gestión inadvertida de la crema, ya que el consumidor aplica la crema blanqueadora en las manos y la cara antes de acostarse.

La absorción percutánea de un material, también puede ser estudia da in vivó en el hombre, aplicando la substancia sobre la piel y mi - diendo después la cantidad que de ésta se excreta en la orina y en las heces.

En estos casos es necesario hacer una corrección en las medicio - nes, -tomando en cuenta la cantidad excretada del producto después de la administración intravenosa de una cantidad conocida del compuesto-. Sin embargo, cuando las cantidades de material excretado son pequeñas debido a su retención dentro del organismo, como en el caso del mercurio que es un tóxico acumulativo, los datos de penetración en la piel se obtienen mejor por métodos directos como los empleados en este --- estudio.

De los estudios con AFM y MAM podemos concluir que aunque su ca - pacidad de penetración es extremadamente lenta se pueden lograr den - tro del organismo niveles tóxicos significativos, si el mercurial es aplicado durante un período de tiempo grande debido a la mínima excre - ción de estos compuestos.

T A B L A V

Velocidad de Penetración máxima de $^{203}\text{Hg}^a$ en mercurio amoniacado a través del estrato córneo.

Prueba	Material Probado en %			No. de - Muestras	Velocidad de Penetración (ng/cm ² /hr)	
	Inicial	Añadido ^b	Total		0-24 hr	24-72 hr.
140	0.9	3.0	3.9	4	200	100
144	0.9	4.5	5.4	4	100	50
141	0.9	9.0	9.9	5	50	20

^aContiene el 79.6% de mercurio marcado y el resto de mercurio no marcado tal como se presenta en las cremas cosméticas.

^bRadiomarcado.

USOS DE LOS MERCURIALES.

La importancia del mercurio en la medicina ha disminuido constantemente desde la mitad del siglo, a causa de los avances en síntesis de -- diuréticos no mercuriales, la supremacía reconocida del yodo y otros antisépticos no mercuriales sobre los mercuriales, y al advenimiento de -- unguentos con antibióticos y antibacterianos sintéticos. Sin embargo los compuestos mercuriales son todavía importantes en farmacología y toxicología. En este capítulo se discutirán brevemente las acciones farmacológicas y aplicaciones terapéuticas de los compuestos de mercurio más importantes.

Los compuestos mercuriales se han usado terapéuticamente como:

Diuréticos

Antisépticos

Parasiticidas y Fungicidas

Antisifilíticos

Catárticos

Despigmentadores

Mercuriales Diuréticos.

La acción diurética de los compuestos mercuriales no ha sido bien establecida, pero se sabe que actúan a nivel de los túbulos renales ---- distales.

Se considera que su acción se debe a una combinación del mercurio - con los grupos sulfhídrido de las enzimas renales, responsables de la --- producción de energía necesaria para la reabsorción tubular; al bloquear estas enzimas, hay una mayor eliminación de cloruro de sodio y agua. --- Estos agentes no modifican marcadamente la excreción de potasio, amonio, bicarbonatos y fosfatos, por lo cual pueden utilizarse sin producir --- transtornos en el equilibrio de los electrolitos de los líquidos orgánicos.

No se ha aclarado si su acción se debe a la participación de la molécula completa o a la de los iones mercúricos.

La mayoría de los mercuriales diuréticos no son bien absorbidos del conducto digestivo por lo que deben suministrarse por vía parenteral. Aplicados por esta vía, su efecto es rápido.

Los principales mercuriales orgánicos utilizados como diuréticos son:

Mersalil. Sal sódica del ácido o- $\left\{ \left[3-(\text{Hidroximercuri})-2\text{-metoxipropil} \right] \text{carbamoil} \right\}$ fenoxiacético; Mersalil sódico, Salirgan.

Clormerodrina, Neohidrina ó $1-\left[3-(\text{cloromercuri})-2\text{-metoxipropil} \right]$ - urea.

Meralúrido N-(β -carboxipropionil)-N'-(2-metoxi-3-hidroximercuri-ripropil) urea.

Mercumatilina. Acido 8-(2'metoxi-3' hidroximercuripropil)-cumarina-3-carboxílico y Teofilina:

Mercaptomerina, sal sódica del ácido N-(8-carboximetil mercapto-mercuri- β -metoxi) - propilcamforámico.

Meretoxilina procaína, dicurina.

Mercurofilina, $3\left\{ \left[3-(\text{hidroximercuri})-2\text{ metoxipropil} \right] \text{carbamoil} \right\}$ 1, 2, 2, trimetil-ciclopenten-carboxilato sódico y teofilina.

Los compuestos mercuriales orgánicos son preferibles por ser menos ionizados, que los inorgánicos, y por ello producen menos reacciones -- tóxicas-indesables.

Mercuriales inorgánicos diuréticos. Entre los mercuriales inorgánicos, que se han utilizado como diuréticos están el cianuro de mercurio II, y el cloruro mercurioso.

Mercuriales Antisépticos.- Los compuestos mercuriales, tanto orgánicos como inorgánicos, y entre éstos los mercuriosos y los mercurícos tienen pronunciada actividad antiséptica. Por lo común esta actividad se atribuye al ión, pero esto no explica la mayor potencia de los compuestos orgánicos no ionizados.

En general todos los mercuriales son precipitantes de proteínas, -- por lo tanto la acción de los compuestos de mercurio contra las bacte-- rias ha sido atribuída a esta propiedad. Se han propuesto teorías del - mecanismo de acción antibacteriano de los compuestos de mercurio. La -- explicación más aceptada en la actualidad establece que los iones mercu-- rio inhiben enzimas sulfhidrúlicas. Debido a que los compuestos orgáni-- cos e inorgánicos son agentes bacteriostáticos, se puede suponer que -- tanto el Hg^{++} como el RHg^+ son inhibidores. La inhibición de las enzimas sulfhidrúlicas por el mercurio es reversible; si el metal es separado - de la enzima se restablece la actividad enzimática. Las bacterias y --- ciertos virus inactivados por el mercurio pueden ser reactivados por --- tiores. En los líquidos del cuerpo humano hay muchos compuestos sulfhi-- drúlicos capaces de combinarse con el mercurio. Ejemplos de dichos com-- puestos son: el glutatión, la cisteína y grupos $-SH$ de proteínas.

Los antisépticos mercuriales inhiben tanto las enzimas sulfhídri - lícas de las células de los tejidos humanos como aquéllas de las bacte-- rias, de ahí que su acción no es específica.

Es obvio entonces que los compuestos mercuriales esten lejos de -- germicidas ideales. Sin embargo son efectivos agentes bacteriostáticos y se incluyen en muchas formulaciones medicinales.

Por último hay que hacer notar, que en muchas preparaciones de -- mercuriales orgánicos el vehículo contiene alcohol etílico o bencílico que contribuyen a la actividad germicida.

Mercuriales Orgánicos Antisépticos.- Los compuestos mercuriales orgáni-- cos son sustancias en que el mercurio está presente en complejos de - combinación orgánicos. Como grupo son más bacteriostáticos, menos irri-- tantes y menos tóxicos, que las sales mercuriales inorgánicas. Su meca-- nismo de acción y limitaciones han sido discutidas arriba.

Hay que hacer, especial hincapié en que los mercuriales orgánicos actúan principalmente como bacteriostáticos y son relativamente inefec-- tivos para matar esporas. No son eficientes para desinfectar instrumen--

tos como fué establecido por Brewer. Además ocasionalmente tienden a sensibilizar la piel.

Mercuriales Orgánicos Antisépticos:

Merbromina.- Sal disódica de 2,7, dibromo-4-hidroximercuri-fluoresceína. Mercurocromo.

Nitromersol.- Anhídrido del 4-nitro-3-hidroxi-mercuri-ortocresol.-- Metafén.

Timerosal.- Etilmercuritiosalicilato de sodio. Mertiolato.

Mercuriales Inorgánicos Antisépticos.- En la actualidad apenas si se utiliza el mercurio y sus compuestos inorgánicos con fines antisépticos.

Hace siglos el mercurio y sus compuestos se empleaban en la profilaxis y el tratamiento de la sífilis, mientras que ahora su uso ha sido -- sustituido por el de los arsenicales, bismúuticos y sobre todo por la penicilina y otros antibióticos.

Sin embargo los compuestos inorgánicos de mercurio aún tienen aplicaciones importantes en especial por su acción antifúngica y desinfectante.

A continuación se enlistan algunos compuestos inorgánicos de mercurio que han sido usados como antisépticos, desinfectantes y antifúngicas.

Oxido de Mercurio II. HgO

Cloruro de Mercurio I. Hg₂Cl₂.

Cloruro de Mercurio II HgCl₂.

Yoduro de Mercurio I. HgI.

Yoduro de Mercurio II HgI₂

Tetrayadomercuriato II Potásico K₂Hg I₄.

Cianuro de Mercurio II Hg(CN)₂

Oxicianuro de Mercurio II. Oxicianuro Mercúrico. Formula aproximada HgO . 5 Hg (CN)₂.

Mercuriales Catárticos.- La acción catártica de los mercuriales se basa en la autorreducción y autooxidación de las sales mercuriales.

Se considera que en el intestino el cloruro mercurioso se autorreduce y se autooxida, produciendo pequeñas cantidades de cloruro mercúrico que irritan la mucosa intestinal:



provocando un aumento de peristalsis y ejerciendo un efecto catártico.

Se han empleado con fines catárticos la masa de mercurio (masa --- azul, píldoras azules) contiene 32-34 por 100 de mercurio elemental -- muy dividido junto con miel, altea, regaliz y oleato de mercurio II. Se ha empleado también como laxante la mezcla de mercurio y carbonato cálcico (polvo gris, que contiene 37-39 por 100 de mercurio muy dividido).

Acción despigmentadora de los Mercuriales. - La acción blanqueadora de los mercuriales ha sido atribuida a muchos factores diferentes. En un principio se consideraba que la acción decolorante de las sales mercuriales era debida solamente a sus propiedades exfoliantes que removían

las células hiperpigmentadas. En la actualidad se supone que dichos productos poseen también una acción inhibitoria sobre la melanogénesis. Se ha postulado que el mercurio interfiere con la tirosinasa en alguna de estas formas:

- a).- Combinándose con la estructura proteínica de esta enzima ó
- b).- Reemplazando el cobre la enzima.

De acuerdo con Bidstrup, la primera explicación parece ser la más lógica.

Aunque los efectos biológicos del mercurio varían según la forma en que éste es absorbido y según la velocidad de absorción, Bidstrup, de acuerdo con Hughes enuncian que: "Después de absorbido el mercurio usado como principio activo de cualquier producto, éste reacciona principalmente con los tioles para formar mercapturos de mercurio; y que la variación en la distribución y el efecto depende de esta reacción" Dichos investigadores afirman además: "En vista de que los grupos sulfhidrilo se encuentran frecuentemente en el cuerpo proteínico y ---- tienen afinidades variables para el mercurio, los sitios exactos de la actividad farmacológica no son conocidos".

Bidstrup declaró: "Hay pruebas que el mercurio también inhibe -- específicamente otros sistemas enzimáticos in vitro, incluyendo la -- conjugación fenol sulfato, la fosforólisis de la citrulina, la fosforilación oxidativa mitocondrial, y la biosíntesis de la serina".

Bidstrup concluye que es razonable postular, que el efecto fundamental del mercurio y sus compuestos, se debe a la inhibición enzimática, pero él admite, que de acuerdo con el estado actual de los conocimientos no se puede saber exactamente que enzimas son afectadas o el grado en que ellas están involucradas en las diferentes manifestaciones de intoxicación mercurial.

Debido a que todos los compuestos de mercurio pueden ser absorbidos a través de la piel en algún grado, las preparaciones que contienen mercurio deben de ser formuladas de tal forma que, impliquen un mínimo de absorción del producto. Cuando estas cremas blanqueadoras están formuladas adecuadamente sólo cubren a la piel con una capa delgada.

Para que con el uso de estos productos se obtenga resultados adecuados y se eviten efectos tóxicos, se debe de hacer hincapié en el hecho de suprimir el masaje durante su aplicación y no deben de emplearse sobre la piel irritada por depilación, afeitado, eritema solar, o con dermatitis; ni tampoco aplicarse sobre zonas muy amplias ni por tiempo prolongado. Se interrumpirá su uso a la menor manifestación de intolerancia.

Los cosméticos empleados en el aclaramiento de la piel, se elaboran comúnmente en forma de cremas desvanecedoras, ungüentos o lociones. Sin embargo de la elección del agente blanqueador ó el ingrediente activo dependerá la forma física del producto terminado.

Los compuestos de mercurio más usados y aceptados universalmente como blanqueadores y aclaradores de la piel son el óxido rojo de mercurio, el mercurio amoniacado, el cloruro mercurioso y el bicloruro de mercurio. Generalmente se emplean en la concentración siguiente: cloruro de mercurio II (0.50%), mercurio amoniacal o precipitado blanco de mercurio (3 a 8 %).

A continuación se dan algunas formulaciones que utilizan varias formas de los compuestos de mercurio como ingredientes activos.

F O R M U L A 1

Petrolato	49.0 %
Cera parafina p.f. 59 ⁰ C	20.0
Cera Mineral	4.0
Cera-de abejas	5.0
Lanolina Anhidra	10.0
Subnitrate de bismuto	10.0
Oxido rojo de mercurio	2.0
Perfume	c.s.

F O R M U L A 2

Cera Mineral	3.0 %
Cera de abejas	7.0
Cera parafina p.f. 59 ⁰ C	4.5
Petrolato	54.5
Aceite Mineral	10.0
Subnitrate de bismuto	8.0
Oxido de cinc	8.0
Mercurio amoniacado	5.0
Perfume	c.s.

F O R M U L A 3

Acido estéarico, (triple prensado)	16.4 %
Aceite Mineral	2.0
Trietanolamina	0.8
Monoestearato de propilenglicol, E.P.	3.5
Cloruro mercurioso (Calomel pulverizado)	2.0
Mercurio amoniacado	3.0
Agua	70.3
Perfume	c.s.

F O R M U L A 4

Gliceril monoestearato, E.P.	10.0 %
Alcohol cetílico	0.5
Acido esteárico, (triple prensado)	5.0
Lanolina	2.0
Propilen glicol	2.0
Aceite Mineral	3.0
Agua	74.5
Mercurio Amoniacaal	3.0
Perfume	c.s.

F O R M U L A 5

Monoestearato de dietilenglicol, E.P.	1.57 %
Acido esteárico, (Triple prensado)	4.72
Trietanolamina	1.57
Aceite Mineral	5.60
Alcohol etílico, desnaturalizado	2.80
Agua	82.33
Bicloruro de Mercurio	0.2
Subnitrato de bismuto	1.21
Perfume	c.s.

F O R M U L A 6

Bicloruro de Mercurio	0.6 %
Glicerina	6.0
Tintura de Benjuí	4.0
Agua de azahar c.s.p.	100.0 %

F O R M U L A 7

Acido esteárico, (triple prensado)	5.0%
Cera de abejas	0.96
Trietanolamina	0.86
Alcohol etílico, (desnaturalizado)	13.45
Metil celulosa, 4 000 c.p.s.	0.73
Agua	78.80
Bicloruro de mercurio	0.20
Perfume	c.s.

METODOS DE ANALISIS USADOS EN EL ESTUDIO
Y CUANTIFICACION DEL Hg EN LOS TEJIDOS.

El análisis del mercurio en muestras biológicas ofrece algunos - problemas extremadamente desafiantes debido a:

- 1).- Las cantidades de mercurio tan pequeñas presentes en las -- muestras.
- 2).- La naturaleza volátil del mercurio y sus compuestos.
- 3).- La complejidad del medio en que se encuentran contenidos --- estos mercuriales.

En la actualidad existen pocos métodos analíticos , que permiten la identificación y cuantificación de los mercuriales orgánicos e inorgánicos sin ambigüedad

Las técnicas histoquímicas carecen de la especificidad requerida para la identificación concluyente de los metales pesados en los tejidos. De tal manera que otras técnicas (Ver cuadro I) han sido usadas para la cuantificación e identificación del mercurio.

Para la determinación del mercurio contenido en alimentos, los -- mercuriales orgánicos tales como metil mercurio, son evaluados por cromatografía de gas-líquido, mientras que el mercurio total se cuantifica por medio de análisis de neutrones activados, y el mercurio inorgánico queda a su vez determinado como la diferencia entre los niveles totales de mercurio y los de mercurio orgánico.

Zarnegan y Mushak, en sus estudios sistemáticos para el uso de la cromatografía de gas-líquido en la determinación de compuestos de mer - curio II, presentes en varios medios, establecieron un método para de - terminar mercuriales inorgánicos solos o en presencia de mercuriales -- orgánicos en una misma muestra por cromatografía de gas. El método -- se basa en la producción de mercuriales orgánicos a partir de los inor - gánicos por medio de una reacción de arilación o alquilación.

Los límites de detección mediante estos métodos son del rango de 10-a 30 ng Hg / ml.

El método de análisis por neutrones activados (ANA), es un método confiable, eficiente y altamente específico para la determinación de -- mercurio en muestras biológicas. Se emplea en la determinación de mercu - rio en compuestos orgánicos e inorgánicos y no requiere ni de la separa

ción ni de la recuperación del metal.

Las mediciones del mercurio total por medio del ANA, no toman en cuenta el estado físico-químico del elemento. Con el fin de lograr un grado de especificidad, que ayude a diferenciar a los compuestos organo-mercuriales, de las sales iónicas y del mercurio elemental, se pueden llevar a cabo pruebas de solubilidad simples, como complemento adecuado.

C U A D R O I

MÉTODOS USADOS PARA EL ESTUDIO Y CUANTIFICACION DEL Hg EN LOS TEJIDOS.

T E C N I C A S MICROSCOPICAS	Microscopía de Luz Microscopía de Campo Oscuro Microscopía de Luz Polarizada Microscopía Electrónica Autorradiografía Inmunocitoquímica
T E C N I C A S CROMATOGRAFICAS	Cromatografía de Gas-Líquido
T E C N I C A S RADIO-QUIMICAS	Método de Análisis por Neutrones Activados

Por considerarse a la Cromatografía de Gas-Líquido y al Análisis por Neutrones, Activados como los métodos más precisos a continuación se dan, algunos aspectos fundamentales, en los que se basan estas técnicas, su uso y limitaciones.



Cromatografía de gas.- Esta técnica cromatográfica se diferencia netamente de los otros tipos de cromatografía porque la fase móvil no está constituida por un líquido, sino por un gas. Corrientemente se usa el nitrógeno para arrastrar una muestra evaporizada sobre un sorbente a través de una columna. La cromatografía de gas (CG) se basa en los principios cromatográficos de adsorción y fraccionamiento en las dos formas de cromatografía de gas-líquido (CGL) y gas-sólido (CGS). En ambos métodos, la fase móvil o gas transportador, es un gas inerte que se hace fluir a un ritmo constante a través de una columna de relleno (tubo de diámetro pequeño que contiene el sorbente). Este es un sólido con una gran área de contacto en la CGS, pero en la CGL está constituido por un soporte sólido inerte recubierto por un líquido no volátil. Para ambas cromatografías de gas los aparatos, muestras de gas, detectores, etc., son parecidos. Sin embargo, la CGS se usa fundamentalmente para gases (por ejemplo, O_2 , CO_2 , N_2) y solutos no polares de gran volatilidad.

El aparato de cromatografía de gas, usualmente en forma modular, consta de un dispositivo inyector, la columna, un registrador-detector, controles de temperatura y del flujo del gas y elementos electrónicos. En la CGL, se inyecta en una columna larga y calentada, a través de la cual va a pasar el gas transportador, la mezcla que se quiere fraccionar. A nivel del dispositivo inyector, un pequeño calentador vaporiza las moléculas, que son entonces transportadas por el gas a través de la columna para su fraccionamiento. Las columnas pueden tener una longitud de varios pies con un diámetro de 0.6 cm o menos; están rellenas con un sorbente sólido, con un soporte que tiene microesferas de cristal o con partículas de ladrillo refractario. Una gran variedad de líquidos de punto de ebullición elevado se han empleado para recubrir estas partículas inertes.

Las partículas recubiertas con siliconas o con derivados polioxiétilenos absorben y liberan las moléculas en una proporción relacionada con las características estructurales y cargas de cada compuesto. El resultado obtenido al final de la columna es la separación individual de las moléculas.

En la CGL, el fraccionamiento es óptimo (separación) debido a la enorme superficie de contacto en ésta (partículas pequeñas, inertes-recubiertas con una fase líquida).

Un detector puede determinar la presencia y la cantidad de las --- sustancias eluentes. Se mantienen condiciones adecuadas por los compo --- nentes electrónicos para poder realizar la detección de estos constitu --- yentes de la muestra al emerger de la columna. El detector amplificado de señales, registra una tira en la que se observan una serie de picos; la localización de cada pico (tiempo de elución) caracteriza a un com --- ponente específico (al igual que la R_f) y su altura y su área están en relación directa con su concentración relativa. Es recomendable la prepa --- ración de la muestra para poder obtener luego una buena purificación con la cromatografía de gas líquido. Rara vez se necesitan muestras de una solución, mayores de 5 a 10 μ l, de la cual sólo una pequeña propor --- ción es soluto, lo que señala la gran sensibilidad de la CGL, ya que -- menos de 1 μ g de la sustancia en la columna suele proporcionar una res --- puesta adecuada de la señal.

Las temperaturas de las columnas superan a la del ambiente, pero no suelen nunca exceder de los 300°C. Al principio se usaron columnas que tenían una temperatura fija, pero han sido reemplazadas por colum --- nas a las que se puede regular la temperatura, lo que permite el análi --- sis de mezclas complejas de solutos, en los que los constituyentes con un alto grado de ebullición pueden ser fraccionados, al mismo tiempo -- que también lo pueden ser los constituyentes de punto bajo de ebulli --- ción y más fácil fraccionamiento.

Se selecciona el detector más adecuado para el tipo de compuestos que se estan separando. Los detectores de conductividad térmica miden la conducción calórica del gas que fluye y la comparan con la del porta --- dor puro (cuanto mayor es la diferencia mayor es la señal). Esto se uti --- liza para el análisis de gases y líquidos que tienen un punto de ebu --- llición bajo.

Los detectores ionizantes son más sensibles. En estos detectores los componentes que salen de la columna son ionizados bien por rayos β de una fuente radiactiva, o por oxidación en una llama de hidrógeno. -- Para materiales de significado clínico, se utiliza frecuentemente este detector.

Probablemente cualquier sustancia que hierva sin descomponerse - o que libere un componente volátil y estable, se sujeta a la cromato --- grafía de gas. Los esteroides, alcoholes (metanol, etanol, isopropano)

y fármacos (barbitúricos, anticonvulsivantes) se separan con facilidad y constituyen aplicaciones prácticas habituales de la CGL en la química médica y la toxicología. Sin embargo no se han aprovechado aún las --- grandes posibilidades de la cromatografía de gas, que es en la actualidad la más sensitiva.

Método de análisis por neutrones activados..- El método de análisis por neutrones activados, es un método altamente específico y sensible para la determinación de mercurio, proporciona las precauciones necesarias, que deben tomarse en cuenta durante la dilución, manejo, almacena -- miento, y en el proceso de pre-irradiación.

El método de análisis por neutrones activados (ANA), consiste en colocar una cantidad conocida de muestra (productos biológicos o medi -- camentosos) en un recipiente apropiado y someterlo a un bombardeo con -- neutrones, paralelamente con un material de referencia, que contenga -- mercurio, el cual no necesariamente tiene que estar presente formando -- el mismo compuesto.

Los radionuclidos inducidos están singularmente caracterizados -- por la energía y vida media de los rayos gama emitidos.

La cuantificación se obtiene por comparación directa de la rela -- ción de actividad y concentración del elemento en la muestra, comparán -- dola con aquella del material de referencia. Las radioactividades son -- medidas usando un detector de yoduro de sodio.

La aplicación del método no destructivo de análisis por neutrones activados (ANA), para determinar la presencia de elementos específicos en sustancias químicas y productos farmacéuticos y como base de un ensayo preliminar en formas dosificadas ha sido demostrado para el aluminio, zinc y los halógenos. La técnica es aplicada con buenos resultados en la determinación de pequeñas cantidades de mercurio en muestras del medio ambiente.

En una publicación de la U.S. Atomic Energy Commission-"Rasioche -- mistry of Mercury" se enlistan cerca de 80 referencias describiendo -- varias aplicaciones del ANA en la determinación del mercurio.

Sin embargo, la determinación de mercurio en muestras biológicas y ambientales por el método de análisis por neutrones activados, es -- hasta cierto punto de interés teórico porque hay muy contadas muestras biológicas, de interés en estudios de contaminación, que puedan ser -- analizados con seguridad por esta técnica, esto es debido a las con --

centraciones extremadamente bajas de mercurio en estas muestras y a la interferencia debida a radioactividades producidas por otros componentes en la muestra.

EFFECTOS TOXICOS DE LOS MERCURIALES APLICADOS TOPICAMENTE

La intoxicación con mercurio puede ser aguda, crónica, o subaguda.

Intoxicación Aguda.-Generalmente resulta de la ingestión accidental o con fines suicidas de preparaciones inorgánicas altamente disociadas, aunque también puede resultar de la inhalación de vapores de mercurio elemental o de la exposición a mercuriales orgánicos.

Intoxicación Crónica.- Se adquiere por la absorción de pequeñas cantidades de mercurio durante tiempo prolongado. Por regla general se presenta en personas expuestas a ambientes industriales que manejan dichos compuestos, o debido al uso de medicamentos o cosméticos.

Intoxicación Subaguda.- Generalmente procede de la medicación impropia. Los síntomas son los mismos que los del envenenamiento crónico, excepto que el sistema nervioso y las condiciones generales nutricionales no se ven tan seriamente afectadas.

Básicamente la intoxicación producida por la aplicación tópica de algunos de los mercuriales estudiados en esta revisión cae dentro de lo que podríamos considerar un envenenamiento crónico.

La intoxicación por mercurio debido al uso de mercuriales aplicados tópicamente puede producir efectos toxicológicos sistémicos o dar origen a efectos secundarios tópicos característicos tales como alergia, pigmentación, sensibilización e irritación.

Los informes más importantes y recientes que se seleccionaron son discutidos aquí por separado, tomando en cuenta si describen efectos de intoxicación sistémica o revelan problemas tópicos. Como no se puede descartar la posibilidad de que en algunos de estos informes, puedan observarse tanto problemas sistémicos como tópicos en esos casos los efectos serán discutidos simultáneamente.

INTOXICACION SISTEMICA

Marzulli et al, en el estudio de 6 pacientes consumidoras crónicas de cremas mercuriales, encontraron evidencias clínicas suficientes para relacionar la intoxicación sistémica con la aplicación sobre la piel de compuestos mercuriales.

Los sujetos de este estudio, emplearon cremas mercuriales para la piel por un lapso de 2 o más años. Cuatro de estas mujeres (pacientes 1, 2, 3 y 4) usaron cremas que contenían mercurio amoniacado al 1% y --

los otros dos (pacientes 5 y 6) emplearon una crema con mercurio amoniaco al 3%.

De acuerdo con los archivos médicos, todos los sujetos mostraron - síntomas clásicos de mercurialismo, que consistieron en adormecimiento o dolencia de extremidades, debilitamiento y ataxia, algunos pacientes mostraron además, nerviosismo, dificultad para hablar, ver u oír.

En esencia el mercurialismo crónico inorgánico se caracteriza por eretismo, temblores, ataxia, parestesia, dolor muscular, dificultades para ver, hablar y oír, así como por lesión renal.

El daño producido en el riñón por los compuestos inorgánicos y -- arílicos pueden conducir en ocasiones a un aumento de retención de mercurio en casos de envenenamientos crónicos.

Los niveles de mercurio en sangre, y orina y la cantidad de mercurio en pelo, así como los síntomas que presentó cada paciente se encuentran recopilados en la Tabla VI.

Tres de los 6 pacientes (sujeto 1,3,6) mostraron velocidades de -- excreción urinaria de mercurio considerablemente elevadas 945, 634 y -- 251 μg /24 hrs. Hay que tomar en cuenta que los dos últimos valores -- fueron determinados varios meses después de que el uso de las cremas -- blanqueadoras se suspendió.

Si se toma en cuenta la opinión de Sollmann, que estableció que -- los síntomas evidentes de envenenamiento mercúrico pueden observarse a niveles de excreción urinaria que oscilan entre 80 a 197 μg / lt y si se considera que el volumen normal de orina excretada es de 1 a 2 lt/- 24 hrs, entonces esto puede explicar porque de acuerdo con la información de los archivos médicos todos los pacientes mostraron síntomas -- de mercurialismo.

En el estudio realizado por Nelson, N. et al, la concentración de mercurio en sangre de individuos normales fué de 8.4 ng Hg/ g de células sanguíneas, mientras que la concentración de mercurio total en la sangre de los pacientes 2 y 4 fué de 120 y 30 ng/ml estando muy por -- arriba de lo normal en el caso del paciente 2.

La concentración de mercurio de pelo se determinó por el método de análisis de neutrones activados y por cromatografía gas-líquido.

Si se toma en cuenta que la concentración promedio determinada -- por Korn R. para sujetos normales en New York fué de 1.9 p.p.m., se

puede apreciar -si se observa la Tabla VI- que el contenido de mercurio en el pelo del paciente 6 (128 ± 4 p.p.m.) está muy por arriba de lo ---- normal, mientras que la paciente 5 presentó un nivel de 7.4 p.p.m. once meses después de haber suspendido el uso de las cremas blanqueadoras.

Es necesario considerar que el mercurio contenido en el pelo constituye un depósito fijo que ya no reabsorbe el cuerpo porque ya no es útil para un metabolismo posterior. Esta es una de las ventajas que --- ofrece el pelo en comparación con la sangre, y que determina el índice de absorción mercúrica.

Barr R.D. et al; y Kibukamusoke, et al; se ha dedicado al estudio de los efectos tóxicos sistémicos de las cremas blanqueadoras a base de mercurio en mujeres africanas principalmente.

Barr estudió los efectos tóxicos de cremas con un 5 a 10% de cloruro de mercurio amoniaco en 56 mujeres, 23 de las cuales siguieron empleando las cremas blanqueadoras para la piel durante el período de estudio.

La concentración de mercurio en la orina en este último grupo de pacientes fluctuó de 10 a 220 Mg Hg/lt, valor que disminuyó con el --- tiempo después que se suspendió el uso de la crema.

La duración del uso de estas cremas fué de 3 a 96 meses con un -- promedio de 36 meses.

De acuerdo con Lane, concentraciones de mercurio mayores de 100 Mg de Hg/lt de orina, son inequívocamente anormales y los síntomas de intoxicación mercúrica aparece a niveles de mercurio mayores de 300 Mg de Hg/lt. Ninguno de los pacientes de Barr et al, presentó niveles tan altos a pesar del uso continuo de estas cremas blanqueadoras por período hasta de 8 años.

Durante su estudio Barr et al, no dan pruebas concluyentes de --- lesión renal y particularmente de síndrome nefrótico aún después de la observación de cortes de biopsias renales mediante el microscopio de luz, aunque en algunos pacientes se encontró un daño mínimo en el --- riñón.

Sin embargo Kibukamusoke et al, en el estudio de una paciente, -- quién uso una crema blanqueadora con una concentración de 10-15% en -- peso de cloruro amino mercurico por un período de 1 a 2 años, dió evidencias suficientes para refutar la posición de Barr et al y demostrar la producción de síndrome nefrótico por el uso de cremas mercuriales.

TABLE I. Estudio Retrospectivo y Perfiles Tóxicos de 6 mujeres con síntomas de envenenamiento mercuríco debido al uso de cremas blanqueadoras con mercurio amoniaco.

Sujeto ^a	Edad	H _g en el producto (%)	Uso	Duración	Suspensión del uso	Síntomas	Duración de la enfermedad	Orina (μg/24hr)	Plasma (ng/ml)	Sangre		Total (ng/ml) ^b	H _g Total (ppm)	PELO		Fenilmercurio (ppm)	
										Celulas (ng/ml)	Total (ng/ml)			CH ₂ Hg (ppm)	C ₂ H ₅ Hg (ppm)		
1. E.J.K.	46	1	Por las noches en la cara y el cuerpo.	5-6 años (1965 a 1970)	7/70	Dolor de cabeza, náusea, problemas de visión y para hablar	> 6 meses	864(7-15-70) ^H 945(8-06-70) ^H									
2. B.E.	32	1	1 a 2 veces diariamente.	2 años (1968 a 1970)	Suspendida en 1969 e iniciada otra vez.	Hormigueo, entumecimiento debilidad, ataxia, incontinencia urinaria(desaparece sino se usa el prod)	2 años					120 H	0.3±0.1 (2/72)	0.13 (2/72)		0	
3. S.M.	30	1	3 veces a la semana en la cara y cuello por las noches.	2 años	1969	Problemas emocionales, entumecimiento de piernas, frecuencia urinaria.		634(2-3-70) ^H					2.2±0.3 (2/72)	0.83 (2/72)		0	
4. A.G.	53	1	Cara y cuello por las noches.	2 años	8/71	Hormigueo, nervosismo, entumecimiento de manos, fatiga.						30 FDA (9/71)	5.2±0.3 (2/72)	0.48 (2/72)		0	
5. G.K.	55	3	2 veces por día	4-5 años	1/71	Entumecimiento, ataxia, debilidad, problemas de visión, dolor de brazos.	4 años	30-54 (2-24-71) ^H					7.4±0.5 (12/71)	1		
6. P.H.	53	3	Por las noches en las manos y brazos ocasionalmente en la cara.	4-5 años	4/71	Problemas de coordinación, en el habla, visión, oído, frecuencia urinaria, equilibrio, dolor de brazos y piernas.		251(1-17-72) ^H 224(4-29-71) ^H	100	40			128±4	0.3		< 0.05
Normal								(10) 8				(11) 8.4	1.9 nivel en pelo de 50 adultos en N.Y.				
Envenenamiento con metil mercurio			10 oz. de pez espada diariamente.	2 1/2 en total	5/66 11/70	Temblores, ataxia y problemas de memoria.	> 3 años		60 (4/71)				42 (3/71) 17 (6/71)				

^a Pacientes. 1. El doctor decía que sus problemas eran psicósomáticos. 2. Que tenía neuronatía periférica. 3. Los médicos establecieron que se trataban de síntomas confusos. 4. Tiene una escoliosis(encorvadura de la columna vertebral). 5. Las uñas se le tornan negras, tiene una escoliosis. 6. Tratado como psicótico, alteraciones en la visión, confirmadas por el oftalmólogo, en un tiempo la porción media alcanzada de H_g fue de 760 ppm. ^bH_g = Archivos del hospital. Toda esta información proviene de los expedientes de los médicos que los atendieron.

Entre las evidencias que él encontró están los datos obtenidos de sus observaciones tanto al microscopio de luz, como al microscopio electrónico de cortes de biopsias de pacientes, así como el empleo de la inmunofluorescencia.

Ellos declararon que aunque en el 50% de los casos de Barr se informaron cambios mínimos renales, usando el microscopio de luz, las primeras etapas de la nefropatía membranosa solamente pueden ser detectadas por el microscopio electrónico o por inmunofluorescencia.

De acuerdo con esto Kibukamusoke consideró, que el síndrome nefrótico observado se debía al uso de cremas mercuriales.

Los cortes preparados que observó en el microscopio de luz muestran anomalías glomerulares no significativas y se diagnosticó una glomerulonefritis mínima. Sin embargo se observó dilatación tubular, algunos túbulos estaban cubiertos de epitelio aplanado. El microscopio electrónico confirmó los daños tubulares (figuras 21 y 22), además se comprobó un extenso proceso de fusión de las bases de las células epiteliales con una gran cantidad de membrana basal dentro de los depósitos.

Mediante estos hallazgos se diagnosticó una nefropatía membranosa.

Como solamente algunos individuos expuestos al mercurio desarrollan síndrome nefrótico y muchos otros son asintomáticos aún a niveles de mercurio tan altos como los que presentan pacientes con síndrome nefrótico, se ha sugerido que el desarrollo del síndrome en este caso es una manifestación de idiosincracia al mercurio.

Otros estudios sobre los efectos tóxicos sistémicos son los de Becker et al, Mandema et al y Siverberg D. et al, quienes describieron la producción de síndrome nefrótico por el uso del mercurio amoniaco en ungüentos.

Mandema et al, informó dos casos de síndrome nefrótico con depósitos epimembranosos.

Efectos Tópicos Secundarios:

En capítulos anteriores fueron discutidas las propiedades biológicas del mercurio como inactivador de enzimas sulfhidrúlicas, precipitante de proteínas y agente corrosivo. También se estudiaron con detalle las propiedades de los mercuriales como agentes blanqueadores y



FIG. 21. MICROGRAFIA QUE MUESTRAN DEPOSITOS DENSOS ELECTRONICOS EN POSICION EPIMEMBRANOSA Y PROCESO DE FUSION DE LAS BASES DE LAS CELULAS EPITELIALES.



FIG. 22. GLOMERULOS TEÑIDOS CON TECNICA DE INMUNOFLUORESCENCIA, OBSERVADOS AL MICROSCOPIO ELECTRONICO MUESTRAN GRANULOS FUERTEMENTE TEÑIDOS, PREDOMINANTEMENTE EN LA MEMBRANA BASAL GLOMERULAR.

se estableció que actúan inhibiendo el proceso enzimático de formación de melanina. Lerner, demostró que los iones mercuriales compiten y reemplazan al cobre de la molécula de la tirosinasa volviéndola inactiva -- desde el punto de vista fisiológico.

Pero contrariamente a lo que debería esperarse, es bien conocido -- que la presencia de metales pesados en la piel estimula a la vez la pigmentación melánica. Por lo tanto, el uso prolongado de cremas blanqueadoras provoca una pigmentación café grisácea o apizarrada en forma de -- manchas características ubicadas en la cara y cuello. Generalmente ---- dichas manchas se localizan en los pliegues de la piel y parpados, y -- rara vez se reparten en la cara. Casi nunca se presenta una respuesta -- inflamatoria.

La localización del pigmento en los pliegues de la piel puede --- relacionarse con una inadecuada remoción de la crema "medicamentosa" -- en las arrugas de la piel cuando la paciente se lava o da masaje suave causando con esto un aumento en absorción.

En la mayoría de los casos estudiados el unguento o crema que contenía mercurio se aplicó como una crema de noche para "proteger la --- piel" y su uso se prolongó durante muchos años.

Burge K.M. et al, dieron dos explicaciones posibles al efecto --- pigmentario paradójico del mercurio:

a) El metal reacciona con los grupos sulfhidrúlicos epidérmicos, de tal modo que estos actúan liberando la enzima tirosinasa de los --- inhibidores.

b) Se presenta un efecto semejante al tatuaje debido al efecto de los gránulos metálicos en la dermis.

Es difícil estimar en qué grado la pigmentación clínica observada en la cara de la paciente (Fig.23) es consecuencia de la producción -- de cantidades mayores de melanina en la epidermis y en los melanofagos dérmicos y en que medida se debe al efecto de tatuaje de los gránulos -- metálicos. Probablemente el resultado de la pigmentación total sea con secuencia de la suma de ambos efectos.

Los metales depositados en la piel no ceden espontáneamente aún -- con ayuda del dimercaprol, como se ha demostrado en casos de argiria.

Los mercuriales suelen ser aplicados tópicamente no sólo como -- principios activos de cremas blanqueadoras sino como preservativos o -- bacteriostáticos en algunos productos de uso tópico, (tal como se ---



FIG. 23. PACIENTE QUE MUESTRA PIGMENTACION MERCURICA, DEBIDA AL USO DE CREMAS BLANQUEADORAS A BASE DE MERCURIO.

mencionó en el capítulo de uso de los mercuriales).

Entre otros preservativos o antibacterianos comunmente usados en las emulsiones cosméticas y los medicamentos dermatológicos se encuentran: Los parabenos, el ácido sórbico, los compuestos fenólicos, el formaldehído, los compuestos cuaternarios de amonio, betaínas, dimetoxano y el ácido dehidroacético.

De acuerdo con Schorr y otros autores el peligro dermatológico de los mercuriales como alérgenos y como irritantes está bien documentado y parece ser mayor que aquel observado en los parabenos, ácido sórbico y fenoles.

Según Calnan el mercurio causó más casos de dermatitis de contacto en su lista de sustancias antimicrobianas que ningún otro agente químico. (Ver Tabla VII).

Fisher A. et al, incluyeron a los mercuriales como agentes sensibilizadores en el estudio de las 15 sustancias comúnmente empleadas como ingredientes de preparaciones tópicas oficiales y no oficiales. Encontraron 40 reacciones positivas de sensibilización en 30 de 100 pacientes que se sospechaba podrían haber adquirido una sensibilización por el uso de alguno de estos 15 compuestos. Los resultados pueden observarse en la Tabla VIII.

Fisher et al, señalaron que en la mayoría de los casos los individuos sensibilizados presentan reacciones cruzadas entre los compuestos mercuriales inorgánicos y los orgánicos.

En el Finsen Institute, se ha demostrado una sensibilización cruzada entre el bicloruro de mercurio y el thimerosal, pero no entre el acetato de fenil mercurio y el mercurio inorgánico.

En contra de lo que se podría esperar de acuerdo con la presentado por Fisher el thimerosal y el acetato de fenil mercurio no dan en estos casos reacciones cruzadas. La explicación que puede darse es que se requiere una estructura química semejante para lograr sensibilización cruzada; aunque también se puede argumentar, que los pacientes en este caso son alérgicos a la porción salicilato y no al mercurio en el compuesto.

Aunque los mercuriales pueden usarse aún como preservativos de elección en casos de sensibilización a otros, como terapia de sustitución se pone en duda su seguridad, si se toma en cuenta que hay otros tipos de preservativos más seguros.

T A B L A VII

Sensibilidad por contacto hacia agentes antibacterianos excluyendo --
antibióticos.

	No. de casos
Mercuriales	60
Thimerosal	3
Cloróxilenol	53
Compuestos fenólicos halogenados	1
Acriflavina	23
Sulfonamidas	17
Iodo	6
Clorohidroxiquinolina + peróxido de benzoilo	9
Iodoclorohidroxiquinolina	4
Sulfato de hidroxiquinolina	3
Cetrimida	29
Domifen	2
Clorhexidina	1
Nitrofurazona	3
Propamidina	2
Fenol	1
Formalina	3
T o t a l	220

T A B L A VIII

Agente Probado: Concentraciones y Resultados de las Pruebas Parche -
en 100 casos de Dermatitis de Contacto Alérgica Eczematosa.

Ingredientes	Concentración	No.de reaccio- nes Positivas.
Clorhidrato de Etilendiamina	Al 1% en petrolato	18
Lanolina	Como tal	6
Parabenos	Al 5% en petrolato	3
Diclorofeno (G-4)	AL 1% en petrolato	2
Acetato de fenil mercurio	Al 0.1% en petrolato	2
Thimerosal	Como tal	2
Propilenglicol	Al 10% en agua	2
Monoestearato de propilenglicol	Como tal	2
Trietanol amina	Al 5% en petrolato	2
Acido sórbico	Al 5% en petrolato	1
Hexaclorofeno (G-11)	Al 1% en petrolato	0
Lauril sulfato de Sodio	Al 1% en petrolato	0
Polisorbato (Tween) 20	Al 5% en solución acuosa	0
Alcohol Cetílico	Al 30% en petrolato	0
Clorobutanol	Como tal	0
T O T A L		40

C O N C L U S I O N E S

Tomando en cuenta que el uso de los cosméticos está actualmente muy generalizado y considerando además la falta de información que existe sobre las características que deben reunir estos productos para que produzcan en el consumidor los efectos benéficos deseados sin causar -- problemas tóxicos, surge la necesidad de dar a conocer tanto a los consumidores como a los productores de cosméticos los efectos tóxicos que puede causar el uso de estos productos.

Como los estudios al respecto son más numerosos de lo que se -- podría esperar y el tema "Efectos Tóxicos de los Cosméticos" es demasiado amplio, debido a que existe una gran gama de productos que se pueden designar bajo el sólo nombre de "Cosméticos", mi atención se centró en las cremas blanqueadoras a base de mercurio y en general en los mercuriales aplicados tópicamente.

El estudio de los efectos tóxicos de los mercuriales me pareció -- importante porque:

1) Son realmente pocos los informes, hasta ahora realizados, en los que se dan evidencias de los efectos tóxicos de los mercuriales --- aplicados tópicamente.

2). El uso de los mercuriales está más generalizado de lo que se supone, debido a que estos compuestos no sólo se emplean en cremas blanqueadoras, sino también como preservativos y bacteriostáticos en algunos productos de uso tópico.

Para poder presentar la situación que prevalece actualmente al -- respecto y proporcionar algunas soluciones viables a los problemas que causan estos agentes, se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva de la información que hay hasta la fecha y se seleccionaron de ahí los informes más importantes y representativos.

Entre los estudios más relevantes que se han realizado para expli -- car la penetración a través de la piel y los problemas tóxicos de los compuestos mercuriales están:

Los trabajos de Silberberg. I, y Kelmar M, et al, quienes se dedicaron al estudio de la absorción percutánea de los mercuriales. Usando el microscopio electrónico y mediante una serie de micrografías que también aparecen en este trabajo, pusieron de manifiesto la forma como los mercuriales se absorben a través de la piel.

Marzulli, et al; mediante el estudio de los niveles de mercurio - en sangre, orina y pelo, de 6 mujeres consumidoras crónicas de cremas -- mercuriales; encontraron que en tres de ellas los niveles de mercurio -- en orina fueron tan altos que cayeron dentro del rango considerado para intoxicaciones con mercurio inorgánico.

Kibukamusoke et al; a su vez, informaron la existencia de síndrome nefrótico debido al uso de cremas blanqueadoras.

Barr et al; declaró la presencia de daños renales mínimos a causa de mercuriales aplicados en forma de cremas blanqueadoras en mujeres -- adultas africanas, tomando en cuenta las circunstancias de su estudio, se piensa que se trato de una población vulnerable.

Becker, Mandema y Silverber, D.S., describieron síndrome nefrótico en pacientes psoriásicos por el uso de mercurio amoniacado en ungüentos.

Goeckermann W. H., Kern A.B., Lamar L.M., otros autores revisados durante la ejecución de este trabajo, declararon que el uso frecuente - de cremas blanqueadoras a base de sales mercuriales inorgánicas produ - cen manchas características en la cara y cuello "Pigmentación Mercúrica"

Baer, Calnan, y Schorr et al; establecieron que el peligro derma - tológico de los preservativos mercuriales como alergenos y como irritan - tes está bien documentado y es mayor que el de los parabenos, el ácido sórbico y los compuestos fenólicos.

Las causas que en general han propiciado todavía el continuo uso de los mercuriales en preparaciones para la aplicación sobre la piel -- son:

1) La falta de información tanto de los médicos como de los produc - tores de cosméticos, de que los mercuriales aplicados tópicamente son -- absorbidos a través de la piel ocasionando efectos tóxicos, tanto loca - les como sistémicos. De tal suerte, que los médicos siguen prescribiendo mercuriales para uso tópico siendo que hay otros productos más segu - ros. Así las preparaciones cutáneas a base de mercurio usadas antigua - mente en el tratamiento de la sífilis se siguen administrando con própo - sitos "terapéuticos" principalmente en el tratamiento de la psoriasis.

2) La carencia de una legislación cosmética en la mayoría de los - países del orbe, que regule la prescripción y la concentración de sus - tancias peligrosas en los cosméticos, ha propiciado el uso de concen - traciones sumamente altas de principios activos que suelen ser peligro - sos, tal es el caso de lo que ocurrió en Africa (Nairobi) en donde -

las cremas blanqueadoras que se han usado contienen un 10-15% en peso de cloruro amino mercurico.

3) La falta de una etiqueta en la mayoría de los productos cosméticos que dé a conocer los constituyentes del producto y delinee las -- precauciones que deben de tomarse en cuenta al usarlo ha originado problemas de sensibilización tal como lo informa Baer et al; "la incidencia en la sensibilización alérgica al mercurio ha aumentado en un 180% de 1937 a 1962 y esto se debe entre otras cosas a la negligencia de los fabricantes de cosméticos para indicar qué contiene el producto, de tal manera que en casos de efectos secundarios, el dermatólogo debe investigar cada cosmético para poder identificar el agente químico usado, y -- este tipo de investigación, por lo general, da sólo resultados pobres".

Tomando en cuenta todo lo anterior se hace obvia la necesidad de una legislación para cosméticos en todos los países del mundo, que --- prevea los daños tóxicos de estos productos.

En los Estados Unidos de Norteamérica, su Regulación Gubernamental Oficial establece, en cuanto a este problema en particular, que: "se anoten en las etiquetas de las cremas blanqueadoras las advertencias necesarias para evitar problemas tóxicos". Según dichos reglamentos la concentración de mercurio amoniacado y bicloruro de mercurio no deben exceder del 5% y 0.2% respectivamente.

Como no se puede aceptar que actualmente en México, la pigmentación facial descrita en este trabajo, así como los otros problemas tóxicos mencionados no se presenten aunque algunos productores aseguren que, "Aquí no hay cosméticos que contengan metales pesados", y tomando en cuenta que aún en los Estados Unidos de Norteamérica con todo y reglamentación todavía se usan 6 preparaciones cosméticas, que contienen mercurio amoniacado en un 3 a 4% en exceso. Se puede concluir, -- que los problemas tóxicos debidos a la aplicación tópica de mercuriales, son más comunes de lo que se piensa y que muchos de estos casos no son notificados ni por médicos ni por pacientes.

Por lo tanto es obvia la necesidad de que en nuestro país exista un organismo que regule el uso de productos peligrosos en cosmetología.

La situación que prevalece en México al respecto, es descorazonadora, porque en la actualidad no existe ninguna legislación sobre --

cosméticos y a lo máximo que se ha llegado es que a cada productor al registrar un producto en la S.S.A. se le pida que realice un estudio -- para ver si el producto "puede o no causar problemas tóxicos" de aquí -- que las especificaciones que reúne cada producto depende de cada compañía, porque no hay ninguna regulación oficial.

Lo único que existe en México, en cuanto a reglamentación, es el Código Sanitario cuya última edición fue hecha en 1960, que incluye los problemas tóxicos de las sustancias medicamentosas, pero no de los cosméticos.

Existe una Cámara Nacional de Cosmetología, cuya principal función es dar publicidad a los productos cosméticos y un Reglamento para el Control de la Publicidad de Alimentos, Bebidas y Medicamentos, que por lo general no se cumple.

Hace más o menos 2 años, se formó una Comisión que tenía por objeto estudiar la elaboración de una legislación para cosméticos, pero en la actualidad dicha comisión ya no existe.

En mi opinión, puede verse que la situación en México al respecto es muy pobre y requiere de una rápida intervención tanto de autoridades como de profesionales para lograr el establecimiento de un organismo -- que se preocupe de la evaluación de la toxicidad de los productos cosméticos, que por lo general se usan indiscriminadamente.

BIBLIOGRAFIA

LIBROS

Ham, Arthur W.

Tratado de Histología. 7a, ed., rev. y aument.

Tr. Alberto Folch P. y Santiago Sapiña R.

México, Interamericana, 1975, 936 pp.

Gatti, Juan Carlos y Cardama, José Esteban.

Manual de Dermatología. 5a. ed. rev. y aument.

Buenos Aires, El ateneo, 1965, 469 po.

Quiroga, Marcial I. y Guillot, Carlos F.

Cosmética Dermatológica Práctica, 4a, ed. rev. y aument.

Buenos Aires, El Ateneo, 1973, 386 pp.

Ozier, C.W., Skin Lighteners and Bleach Creams, in Sagarin, E., and Basalm, M. (Eds.); Cosmetics: Science and Technology, 1st Ed.

John Willey and Sons, New York, 1954, p 213-221

Waldman, P.M., and Brown, RK; Physiology of the skin and its appendages, in Sagarin, E., and Basalm, M. (Eds.) Cosmetics: Science and Technology, Second Ed. John Willey & Sons, New York, 1974 p 163- 282

Peck, S.M., and Michelfelder, T.J.; Physiology of the Skin and its appendages, in Sagarin, E., and Balsam, M. (Eds.): Cosmetics: Science and technology, 1st Ed. John Willey & Sons, New York, 1954 p 1106-1175

Discher, Clarence A.

Química Inorgánica Farmacéutica 1a. ed.

Tr. A Doadrio López.

Madrid, Alhambra , 1966, 583 pp.

Guyton, Arthur C.

Fisiología Humana 3a. ed.

Tr. Roberto Folch Fabre.

México, Interamericana, 1969, 484 pp.

Hidalgo y Mondragón Ma. del Consuelo.

Farmacia Química 1a. ed.

Madrid, Alhambra, 1969, 649. pp.

- Goodman, Louis S. y Gilman, Alfred.
The Pharmacological Basis of Therapeutics, 3a. ed.
New York, The Macmillan Company, 1966, 1785 pp.
- White, Abraham, Handler, Philip, Smith, Emil.
Principios de Bioquímica 1a. ed.
Tr. R. Barrera Piñero, R. Rodríguez Solano, J.A. Alonso Folgueras.
México, Mc Graw Hill, 1977, 1185 pp.
- Cotton F., Albert y Wilkinson Geoffrey, F.R.S.
Química Inorgánica Avanzada. 1a. ed.
Tr. Rubén Levitus y Rodolfo H. Busch.
México, Limusa, 1969, 1173 pp.
- De Robertis E.D.P., Nowinski W.W., Sáez F.A.
Biología Celular. 8a. ed.
Buenos Aires, El Ateneo, 1970, 480 pp.
- Bargalló, M.
Tratado de Química Inorgánica . 1a. ed.
México, Purrúa, 1962, 1133 pp.
- Merck Index, 8a. ed.
Rahway, N.T., U.S.A., Merck & Co., Inc., 1968, 1713 pp.
- Diccionario Medicobiológico University
Dir. Por Alberto Folch P.
México, Interamericana, 1966

R E V I S T A S

- Rand, M.J.
Toxicological Considerations and Safety Texting of Cosmetics and Toiletries. American Cosmetics and Perfumery.
87, 39- 48 (1972)
- Fisher A.A. Pasher F. and Kanof N.B.
Allergic Contact Dermatitis Due to Ingredients of Vehicles.
Arch Der 104: 286- 290, 1971
- Marzulli, F.N., and Maibach, H.I.

Antimicrobials: Contact sensitization in Man.

J. Soc. Cosmet. Chem., 24, 399- 421 (1973)

Burge Kelmar M. & Winkelmann Richard K.

Mercury Pigmentation. Arch. De. 102: 51- 61, 1970

Barr R. D. Rees, P.H. et al.

Nephrotic Syndrome in Adults Africans in Nairobi.

British Medical Journal 2; 131- 134-, 1972

Marzulli F.N. & Brown D.W.C.

Potencial Systemic Hazard of Topically Applied Mercurials.

J. Soc. Cosmet. Chem., 23; 875-886 1972.

Silberberg I.

Percutaneous Absorption of Mercury in Man.

J. Invest. Dermatol., 50; 323- 331, 1968

Hatch, W.R., and Ott, W.L.

Determination of Submicrogram Quantities of Mercury by Atomic ---
Absorption Spectrometry, Anal. Chem., 48; 2085(1968)

Kamps, L., and Mc Mahon, B.

Utilization of the Westoo Procedure for the Determination of Methyl
Mercury in Fish by Gas-liquid Chromatography.

J. Ass. Offic. Anal. Chem., 55, 590, (1972)

Margosis, M. and Tanner J.T.

Determination of Mercury in Pharmaceutical Products by Neutron ----
Activation Analysis, J. Pharm. Sci., 61, 936 (1972)

Marzulli, F.N.

Barriers to Skin Penetration, J. Invest. Dermatol., 39, 387 (1962)

Nicoll A. Paul and Cortese A. Thomas.

The Physiology of Skin, No. 1077, 177- 203, 1972

Marzulli, F.N., Brown, D.W.C. and Maibach, H.I.
Techniques for studying Skin Penetration, Toxicol, Appl. Pharmacol.,
Suppl. No. 3, 76 - 83 (1969)

Marzulli, F.N., Callahan, J.F., and Brown, D.W.C.
Chemical Structure and Skin Penetration Capacity of a Short Series of
Organic Phosphates and Phosphoric Acid. J. Invest. Dermatol.,
44, 339 (1965)

Barr R.D. et al.
Levels of Mercury in Urine Correlated with The use of Skin Lightening
Creams. A.J.C.P. 59, 36 - 40 - 1973

Ainsworth, M.
Methods for Measuring Percutaneous Absorption, J.Soc. Cosmetic Chemists,
11, 69- 78, 1960.

Reisman, R.E.
Delayed Hypersensitivity to Merthiolate preservative. J. Allergy, 43:
245, 1969.

Thelwall J.H.
Danger of Skin Burns from Thiomersal. British Medical Journal, 2: --
504-505, 1972.

Schorr. W.F.; Cosmetic Allergy.
A Comprehensive Study of The Many Groups of Chemical Antimicrobial
Agents. Arch Derm. 104: 459-466 (1971)

Baer R.L., Lipkin G., Kanof N.B., et al.
Changing Patterns of Sensitivity to Common Contact Allergens.
Arch Derm. 89: 3-8, 1964.

Lamar, L.M., and Bliss, B.O.
Localized Pigmentation of the Skin Due to Topical Mercury.
Arch Derm., 93: 450-453 (April) 1966

Shoemaker, H.A.: The Pharmacology of Mercury and Its Compounds.
Ann N Y Acad Sci, 65: 504-509, 1957.

Hollander, L., and Baer, H.L.
Discoloration of the Skin Due to Mercury, Arch Derm Syph,
20: 27- 35, 1929

Koselka, F.L.
Microdetermination of Mercury in Biologic Material.
Indust Eng Chem 19: 494, 1947.

Ellis, F.A., and Robinson, H.M., Jr.
Cutaneous Sensitivity to Merthiolate and Other Mercurial Compounds
Arch Dermat & Syph, 46: 425-1942

Epstein E.
Letter: Mercury Allergy and Patch Testing. Arch Dermatol, 109:98-9
Jan 74.

Kern, A.B.
Mercurial Pigmentation. Arch Dermatol 99, 129-130 Jan 69

Kibukamusoke J.W., et al.
Membranous Nephropathy Due to Skin-Lightening Cream.
British Medical Journal, 2:646-647, 1974.
