



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO DE LOS PRODUCTOS EMPLEADOS EN
EL TRATAMIENTO DEL MELASMA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

ERNESTO JIMENEZ PEÑA



MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE	PROF.	JOSE LUIS IBARMEA ÁVILA
VOCAL	PROF.	NORMA TRINIDAD GONZÁLEZ MONZÓN
SECRETARIO	PROF.	MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS
1ER. SUPLENTE	PROF.	JOSE BENJAMÍN ROBLES GARCÍA
2DO. SUPLENTE	PROF.	ADRIANA ESPERANZA PARDAVÉ MEJÍA

Sitio donde se desarrolló el tema: Facultad de Química UNAM



Asesor del tema

Q.F.B. María Del Socorro Alpizar Ramos



Sustentante

Ernesto Jiménez Peña

**ESTUDIO DE LOS PRODUCTOS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO
DEL MELASMA**

ÍNDICE

I. OBJETIVOS	1
II. INTRODUCCIÓN	2
III. GENERALIDADES	
1. FISIOLÓGIA Y BIOQUÍMICA DE LA PIEL.....	4
A. FISIOLÓGIA DE LA PIEL.....	4
B. FUNCIONES DE LA PIEL	8
IV. MELASMA (CLOASMA)	
1. CONCEPTO.....	14
2. CLASIFICACIÓN	15
3. ETIOPATOGENIA.....	19
A. RADIACIÓN SOLAR	19
B. FACTOR HORMONAL	21
C. FACTOR GENÉTICO	22
D. COSMÉTICOS	22
E. RELACIÓN CON ALGUNAS ENFERMEDADES.....	23
F. RELACIÓN CON MEDICAMENTOS	25
4. CUADRO CLÍNICO	26
5. HISTOPATOLOGÍA.....	27

V. TRATAMIENTO	28
1. COMPUESTOS Y TERAPIAS QUE HAN SIDO EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DEL MELASMA CON RESULTADOS INSATISFACTORIOS	30
2. PRINCIPIOS ACTIVOS QUE PUEDEN SER UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL MELASMA	34
A. HIDROQUINONA	34
i) Antecedentes históricos	34
ii) Propiedades físicas y químicas	35
iii) Mecanismo de acción	37
iv) Usos terapéuticos	39
v) Dosis efectiva	39
vi) Reacciones secundarias	42
B. ÁCIDO AZELAICO	44
i) Propiedades físicas y químicas	44
ii) Importancia y usos	44
iii) Metabolismo	46
iv) Bioquímica	47
v) Mecanismo de acción	47
vi) Eficacia terapéutica	49
vii) Efectos adversos	50
viii) Dosis y administración	51
ix) Ventajas del ácido azelaico	52
C. COMPARACIÓN ENTRE EL ÁCIDO AZELAICO Y LA HIDROQUINONA	53
D. ÁCIDO RETINOICO	56
i) Propiedades físicas y químicas	56
ii) Importancia	57
iii) Funciones fisiológicas y acciones farmacológicas	59
iv) Mecanismo de acción	60
v) Deficiencia de retinoides en el organismo	61
vi) Toxicidad de los retinoides	62
vii) Eficacia terapéutica en desórdenes hiperpigmentarios	63
viii) Ventajas y Desventajas que presenta el ácido retinoico	65
E. N-ACETIL-4-S-CISTEAMINILFENOL	67
i) Antecedentes	67
ii) Importancia	68
iii) Mecanismo de acción	69
iv) Ventajas	69

F. MÉTODOS DE ANÁLISIS..... 71

VI. CONCLUSIONES Y COMENTARIOS..... 76

BIBLIOGRAFÍA..... 80

DEDICATORIA

DIOS

Tu me diste la fuerza y la capacidad necesaria para conar este primer ciclo de mi vida.

Gracias DIOS

A JESÚS J. J

Por ser un estímulo más en mi superación profesional.

A MIS PADRES

Por el apoyo brindado en el trayecto de mis estudios.

A MI HERMANA MARÍA

Por su apoyo en los momentos más arduos de mi vida

A MIS TÍOS ANTONIO Y OFELIA

Por su apoyo incondicional en los momentos más difíciles de mi existencia.

A LA 2.7.8 Ma. DEL SOCORRO

ALPÍZAR

Por su ayuda y asesoría
incondicional, pero sobre todo por su
amistad.

A LA 2.7.8 NORMA GONZÁLEZ

M. Y AL 2.7.8 JOSE LUIS

TEJEREA A.

Por su tiempo en la revisión de este

Texto.

A IRMA Y ADOLFO

Por su amistad y por compartir
juntos momentos inolvidables.

PARA MIS AMIGOS DE LA

CARRERA

Alexandra, Fabiola, Mirya, Ofelia.

Javier, Juan Carlos, Omar, Pablo.

Santos.

LARRY

*Con tu afecto y paciencia me
ayudaste a salir adelante. Tu
compañía fue indispensable para
llegar a la meta.*

*MU GRATTUD A MU
ZUERDA FACULTAD DE
ZUMICA POR HABERME
FORMADO COMO
PROFESIONISTA.*

*CADA META ALCANZADA ES EL
PRINCIPIO DE UN NUEVO
CAMBIO.*

I. OBJETIVOS

1. Revisar el estudio de los mecanismos de acción de los principios activos despigmentantes de la piel, así como sus efectos secundarios, utilizados en el tratamiento del Melasma.

2. Evaluar el posible uso de principios activos para el tratamiento del Melasma, que aún no son comercializados en México, concluyendo así las ventajas que pueden presentar estos mismos, con respecto a los ya empleados en el mercado farmacéutico.

II. INTRODUCCIÓN

El **Melasma** es una hiperpigmentación que ocurre en áreas expuestas a radiaciones ultravioletas y que se agrava con éstas. Es un padecimiento que afecta más al sexo femenino, principalmente en la etapa del embarazo.

Afecta a todas las razas, pero se desarrolla con mayor frecuencia en mujeres de tez morena, y en personas que radican en zonas tropicales.

Su región habitual es la cara y la intensidad y extensión de la hiperpigmentación es variable.

En cuanto a su etiopatogenia, aún no se conocen exactamente los mecanismos participantes en esta dermatosis, sin embargo sus características clínico morfológicas parecen estar relacionadas con un aumento en el número y actividad funcional de los melanocitos (síntesis, melanización, y transferencia de melanosomas).

Para explicar su etiopatogenia, han sido implicados diferentes factores; tales como: aquellos de índole genético o racial, embarazo, uso de anticonceptivos orales, empleo de cosméticos, deficiencias nutricionales, disfunción hepática, etc.

Sin embargo, la radiación solar constituye uno de los factores que influyen de manera selectiva sobre los melanocitos, incrementando notoriamente su funcionalidad.

A través de los años, se ha buscado el agente despigmentante ideal para su tratamiento, pero no existe alguno realmente efectivo. Se han utilizado una gran variedad de productos, desde los mercuriales, la crioterapia, la vitamina C, queratolíticos, exfoliantes, agua oxigenada, etc.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente las cremas blanqueadoras, de amplia extensión comercial, representan un motivo de grandes ventas en buena parte de los mercados del mundo, debido a que muchas personas desean modificar el color de su piel, o mejorar algunas irregularidades del pigmento cutáneo.

Por lo que el interés del presente estudio es revisar los resultados obtenidos con los principios activos conocidos, para el uso del tratamiento del **Melasma**.

Así como evaluar otras opciones que no presenten las reacciones secundarias de los actualmente empleados.

III. GENERALIDADES

1. FISIOLÓGIA Y BIOQUÍMICA DE LA PIEL

Es esencial cierto conocimiento de la fisiología y la bioquímica del color de la piel y especialmente de los procesos de pigmentación para juzgar el modo de acción de los agentes decolorantes de la piel.

A. FISIOLÓGIA DE LA PIEL

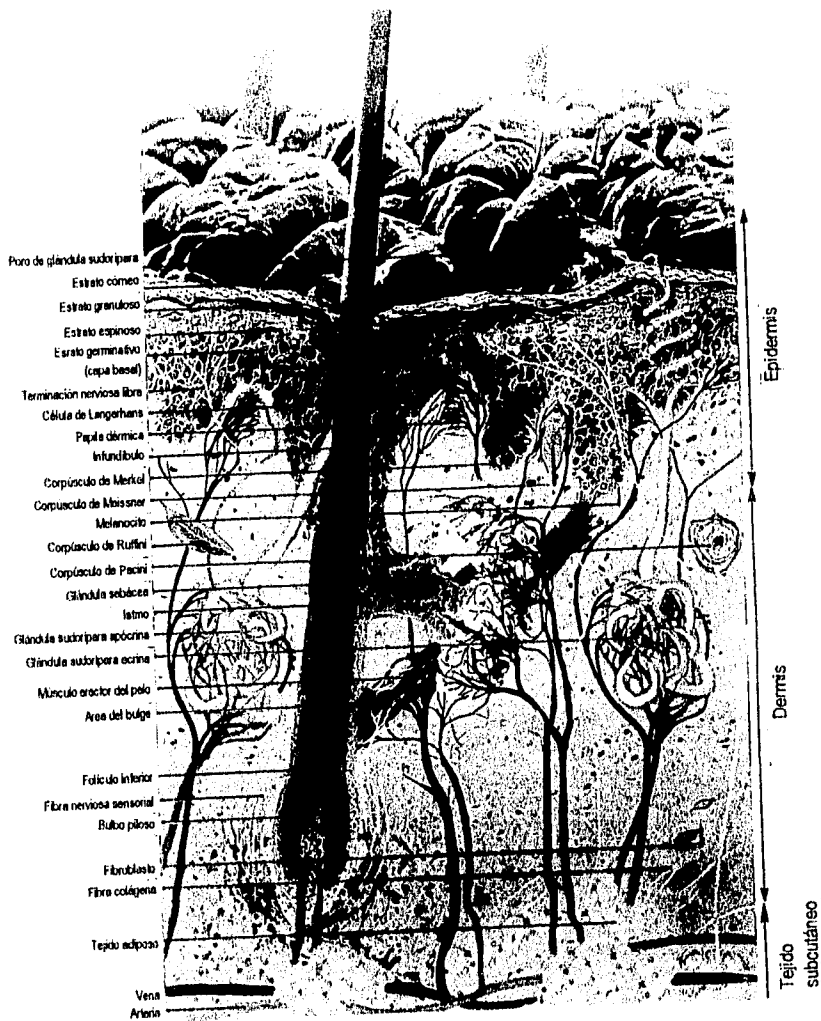
La piel es una cubierta indispensable para una adecuada armonía del organismo; ya que recubre a los órganos y tejidos del cuerpo humano, además de estar expuesta a las agresiones que vienen del interior del mismo.

La piel, como todos los órganos, está constituida por células, vasos sanguíneos, nervios, además de glándulas que producen sebo y sudor. (fig. 1).

Se distingue en la piel la epidermis, la dermis y la hipodermis o tejido subcutáneo.

EPIDERMIS: Carece de vasos, se podría decir que está formada exclusivamente de células epiteliales del tipo de los queratocitos. La observación microscópica permite distinguir en ella seis estratos diferentes, enlistados en el siguiente orden (de lo profundo a la superficie):

- Estrato basal
- Estrato malpighiano
- Estrato granuloso
- Estrato lúcido
- Estrato cómeo
- Estrato desprendible



Fisiología de la piel (fig. 1)

Las células que constituyen estos diversos estratos no son de distinto origen, sino que son estados diferentes de la 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 a la capa córnea sin núcleo, muerto y descamante.

La epidermis está poblada por tres tipos celulares más: los melanocitos, las células de langerhans ("células dendríticas de alto nivel sin tirosinasa con organelos citoplasmáticos, en el cual su papel no es claro, se presume sea inmunológico") y las células de Merkel.

Estrato basal: se encuentran los melanocitos que son células dendríticas claras de la piel, que sintetizan tirosinasa y que se encuentran en menor proporción con respecto a los queratinocitos (células epidérmicas que sintetizan queratina), ya que tiene una proporción de 1:20 aproximadamente. Forman el pigmento cutáneo ó melanina.

Estrato malpighiano: formado de 6 hasta 20 hileras de células.

Estrato granuloso y estrato lúcido: está constituido por 3 ó 4 hileras de células aplanadas y fusiformes, con núcleo basófilo y protoplasma cargado de granulaciones de queratohilina. A este nivel las células que provienen del cuerpo mucoso, pierden su vitalidad y comienzan la transformación córnea.

Estrato córneo: formado por varias hileras de células muertas secas y sin núcleo que se puede decir que son bolsitas aplanadas de queratina que contienen grasa en su interior.

DERMIS: La atraviesan vasos sanguíneos y linfáticos troncos y órganos nerviosos, glándulas sebáceas y sudorales así como folículos y fibras musculares. La cual se divide en dos de acuerdo en dirección y a la profundidad:

- Dermis papilar
- Dermis reticular ó corion

HIPODERMIS O TEJIDO SUBCUTÁNEO: La célula conjuntiva especializada en la formación de la grasa cutánea en el lipocito. Su presencia es un factor importante de protección contra traumatismo y pérdida de calor; estéticamente da una inflamación a la piel. Contiene plexos nerviosos y sanguíneos por lo que está bien irrigada; algunos glomérulos sudorales y los folículos pilosos más profundos.

B. FUNCIONES DE LA PIEL

Entre las mejor conocidas, en una piel sana son las siguientes:

a)	QUERATÍNICA	que produce queratina.
b)	MELANICA	sintetiza melanina.
c)	SEBÁCEA	forma el sebo.
d)	SENSORIAL	perceptiva.
e)	INTERVENTORA EN	La regulación térmica, el control hidroelectrolítico y el metabolismo general

Para este tema solo se tendrá la explicación de la función **MELANICA** debido al interés, ya que tiene que ver con el mecanismo de protección de la piel, aunque las demás funciones no sean de menor importancia.

FUNCIÓN MELANICA

La piel se considera una glándula pigmentaria debido a la formación de melanina, gránulos de pigmento oscuro de constitución proteica compleja, componente importante de la coloración cutánea, en especial en ciertas razas.

La melanina es producida únicamente por los melanocitos; estas células emigran de la cresta neural al comienzo de la vida fetal y luego de atravesar la dermis, se instalan entre los queratinocitos de la capa basal epidérmica su número es de 2000 a 2500 por mm² en zonas expuestas a la luz (la frente), y de 100 a 1500 por mm² en el resto del cuerpo, se caracterizan por su aspecto dentrífico (células que tienen proyecciones citoplásmicas cargadas de melanosomas, que se transfiere a los queratinocitos).

Inyectan sus gránulos de melanina (producidos por los melanosomas intracelulares) dentro de las células basales o queratinocitos, pero solo los melanocitos presentan positiva la reacción a la DOPA (dihidroxifenilalanina, aminoácido difenólico), indicadora de la formación del pigmento dispersándose a medida que progresa la queratinización ascendente.

Dentro de los melanocitos, la melanina está ligada a una proteína matriz para formar melanosomas. Los melanocitos transfieren sus melanosomas a los queratinocitos circundantes, perdiendo su melanina, estas células probablemente emigran hacia zonas superiores a través de la epidermis.

El control de la producción de la melanina se debe tanto al efecto estimulante directo de la luz ultravioleta como a una hormona, la hormona estimulante del melanocito (**MSH**, melanocyte stimulatory hormone), secretada por la glándula pituitaria anterior. Los estrógenos también ejercen un efecto localizado que se evidencia durante el embarazo.

La protección de la pigmentación frente a la radiación ultravioleta en áreas donde es intensa, y el aumento de la síntesis de la vitamina "D" donde es mínima la radiación ultravioleta, proporcionan los papeles selectivos más importantes.

También parece que la función protectora de la melanina es doble. En primer lugar, a corto plazo protege las capas más profundas de la dermis de la lesión inmediata por la radiación ultravioleta y, en segundo lugar, a largo plazo proporciona protección frente al cáncer.

Los individuos de raza negra no tienen un número mayor de melanocitos que los rubios, sino que aquellos son más grandes y activos; el mismo fenómeno ocurre en las zonas cutáneas más pigmentadas, dependiendo no del número de melanocitos, sino de la cantidad de melanina.

QUÍMICA DE LA MELANINA

Las melaninas son polímeros quinoides de estructuras no definidas, existiendo dos subdivisiones principales: feomelaninas, pigmentos amarillentos y marrones rojizos que contienen azufre; y eumelaninas, pigmentos negros o marrones insolubles derivados de la polimerización de los productos de oxidación de la tirosina.

La síntesis de 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 dihidroxifenilalanina (DOPA, aminoácido difenólico). Este primer intermediario se oxida a su vez en dopaquinona, sustancia inestable que, por procesos metabólicos complejos, da origen a diversos compuestos coloreados del indol, el último de los cuales se transforma por polimerización en melanina. Se considera como una prueba clínica de la existencia de este sistema enzimático el hecho de que, cuando existe una deficiencia de tirosina, como en el caso de la fenilcetonuria, la piel permanece clara; por el contrario, la hiperpigmentación que se observa en insuficiencias hepáticas se debería a un exceso de tirosina en la sangre.

Los grupos sulfhidrilo de las células epidérmicas vivas, que inhiben a la tirosinasa por combinarse con su porción metálica, se consideran como reguladores fisiológicos de la pigmentación. Otras sustancias tales como: cloruros, sulfuros, cianuros y mercurícos así como compuestos hidroquinónicos, también actúan como inhibidores, y así mismo las irritaciones muy violentas.

Los aceleradores de la melanogénesis son la luz, el calor, los traumatismos leves y reiterados, las inflamaciones cutáneas moderadas.

Por lo tanto los rayos UV que provienen de la luz solar van a incitar a las células epiteliales a producir los pigmentos marrones que van a ser aquellos que nos

den como resultado el bronceado natural, siendo este un mecanismo de autoprotección o defensa de nuestro cuerpo al medio ambiente.

COLOR DE LA PIEL

Se combinan tres factores principales para dar el color de la piel. las células de la dermis y epidermis suministran un fondo natural de color blanco amarillento, el predominio del cual depende en cierto grado del espesor de la piel. Los vasos sanguíneos superficiales de la piel contribuyen a un tono rojo a azul, cuya intensidad depende del número y estado de dilatación de los vasos sanguíneos y su proximidad a la superficie, y el color del grado de oxigenación de la sangre. Sin embargo, con mucho la contribución más importante es la de los pigmentos carotenos y, el más importante de todos, las melaninas marrones a negras que son responsables principales del color de las diferentes razas.

En el ser humano se forman dos tipos de pigmentos:

- 1) De color café negrusco.
- 2) De color amarillo rojizo.

El primero proviene de la oxidación del aminoácido tirosinasa a DOPA (dihidroxifenilalanina) y esta a su vez a Dopaquinona por medio de una reacción catalítica de la enzima tirosinasa, que es la enzima que dará el bronceado. (fig. 2).

La tirosinasa es una oxidasa que contiene cobre y que se piensa que es una glicoproteína que contiene ácido neuroamínico, galactosa y tal vez manosa.

La piel negra se produce por el incremento de la actividad de los melanocitos asociado con la producción de melanosomas que son mayores que los de la piel blanca.

Los melanosomas negroides, generalmente están dispuestos individualmente en queratinocitos, mientras que los de la piel blanca están usualmente acomplejados. Además, la piel negra suele mostrar gránulos de melanina en zona tan elevada como el estrato córneo, mientras que en los europeos, la melanina raramente se detecta por encima de la capa basal epidérmica, debiéndose, como se sugiere, a su reducción química a una leuco-base que puede reoxidarse por exposición a la luz solar (prebronceado inmediato).

CAMBIOS CUTÁNEOS DE ORIGEN ENDOCRINO

El aumento en la pigmentación es casi constante, siendo más intenso en las pieles morenas. Es una melanososis con patrón MSH, es decir, las áreas pigmentadas se oscurecen más, como son las areolas de los pechos, axilas, región perinal, genitales, pliegues inguinales, los factores que la favorecen son probablemente una mayor densidad de melanocitos en estas áreas y una mayor sensibilidad a la estimulación hormonal. Esto se aclara pero nunca a su intensidad inicial. La hiperpigmentación se inicia casi con el embarazo, aumentado progresivamente hasta el parto y disminuye en el puerperio, pero generalmente la piel no recupera el color original en los sitios de mayor densidad de melanocitos.

ESQUEMA BIOQUÍMICO DE TIROSINA A MELANINA

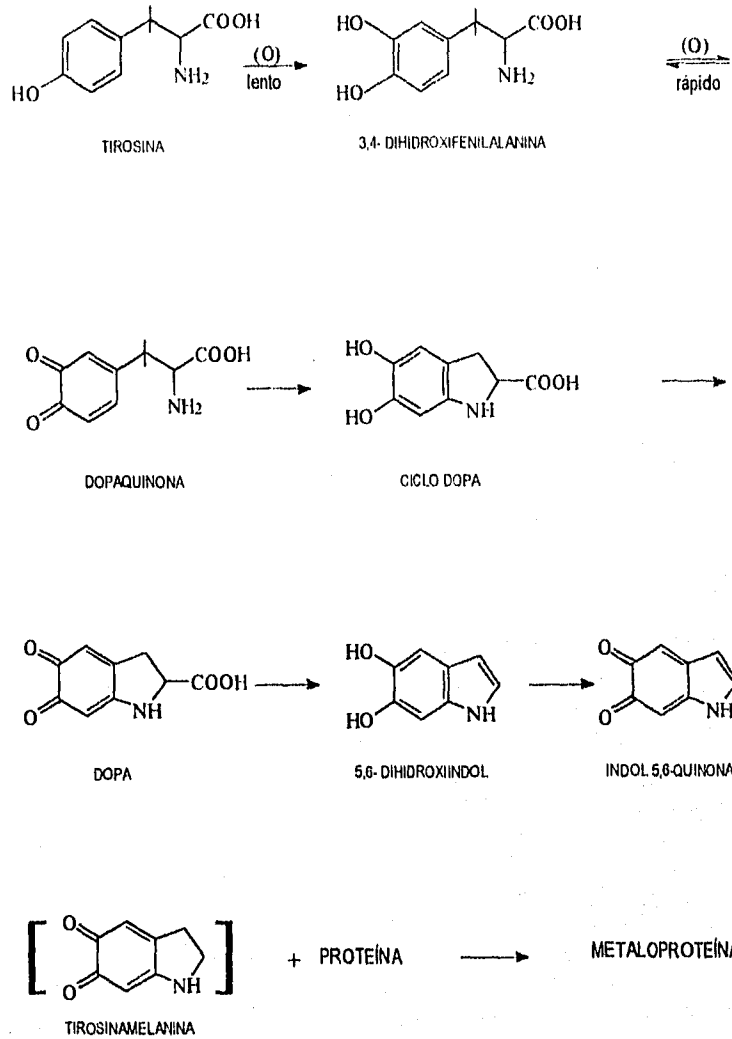


figura 2

IV. MELASMA (CLOASMA)

1. CONCEPTO

La palabra MELASMA se deriva del griego "*melas*", que significa negro, se utiliza para describir una hipermelanosis adquirida, habitualmente localizada en la cara y con eventual extensión al cuello, que afecta a personas de mediana edad, especialmente mujeres. La pigmentación es de color amarillo pardusca, más o menos oscura, localizada sobre todo en frente, mejillas, regiones temporales, párpados, labio superior y mentón, constituyendo una verdadera máscara pigmentaria.

También se ha utilizado la palabra "cloasma", derivada del griego "*Chloadsein*", que significa geminar, ser verde, motivo por el cual el primer término es el más correcto. Se le ha llamado "pañó o máscara del embarazo", dada su mayor incidencia en esta circunstancia; sin embargo, se observa en mujeres no gestantes, sin alguna alteración endocrinológica, inclusive en varones jóvenes.

2. CLASIFICACIÓN

Se reconocen diferentes formas clínicas del melasma y los patrones faciales pueden ser:

CENTROFACIAL	Abarca la frente, mejillas, nariz, labio superior y mentón.(fig. 3).
MALAR	Afecta mejillas y nariz principalmente. (fig.4).
MANDIBULAR	El patrón mandibular está localizado exclusivamente en esta zona.(fig. 5).

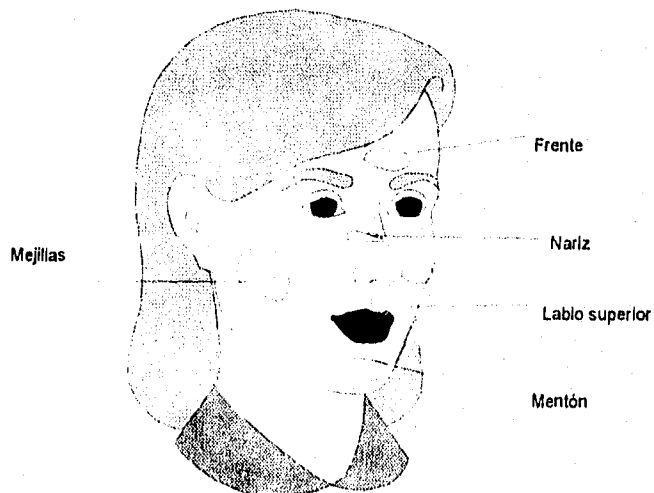


figura 3. Patrón centro facial

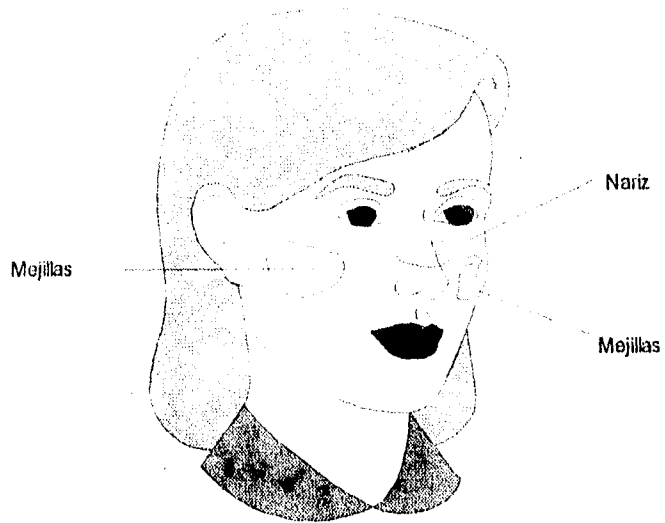


Figura 4. Patrón malar

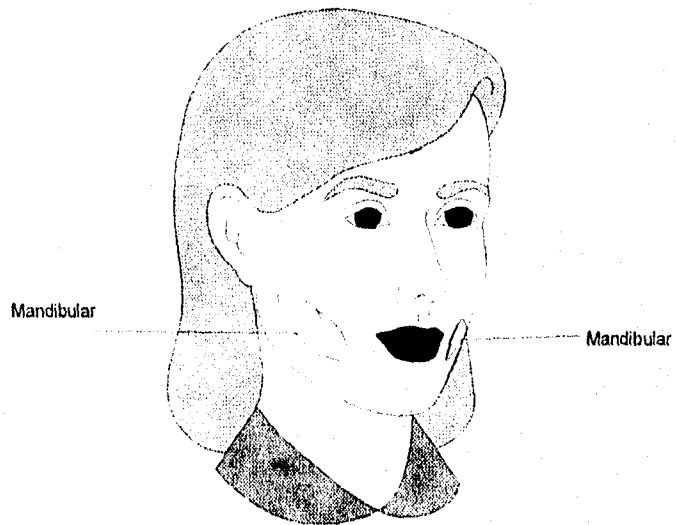


Figura 5. Patrón mandibular

Otra clasificación del melasma es en base a la observación con la luz de Wood, que permite una clasificación en correlación con la localización de los gránulos de pigmento (melanosomas) en la epidermis o la dermis: tipo epidérmico, dérmico y mixto.

La luz de Wood es una luz negra (220 a 400 nm) que al incidir sobre la piel es absorbida, emitiendo la luz del espectro visible (400 a 700 nm). La fluorescencia de proteínas epidérmicas y en menor grado de las dérmicas, es responsable de las siguientes observaciones :

1. Las variaciones en la pigmentación epidérmica son más aparentes con la luz de Wood que con luz visible.
2. Las variaciones en el pigmento dérmico son menos aparentes con luz visible.
3. Con luz de Wood se puede determinar la profundidad de la hiperpigmentación cutánea.

Tipo Epidérmico.- En el que se observa aumento en el contraste del color con la luz de Wood; a la histopatología se aprecia aumento de melanina en las capas basal y suprabasal y aún en el estrato córneo.

Tipo Dérmico.- No presenta acentuación del contraste de color con la luz de Wood; a la histopatología observamos aumento en el número de melanófagos en dermis superficial y profunda.

Tipo mixto.- Revela áreas con aumento en el contraste y áreas sin aumento.

También se puede clasificar en base a la observación de las lesiones con luz solar en: tipo epidérmico, donde se observa una coloración café clara, tipo dérmico en el que existe una coloración grisácea o azulosa ceniza de las lesiones, debido a la presencia de melanófagos en dermis lo que distribuye y conduce la luz azul al examinar la piel con luz solar; y el tipo mixto en el que se observa una coloración café oscura de las lesiones.

La mayoría de los pacientes con **melasma** presentan tipos epidérmico o dérmico, mientras pocos casos tienen el tipo mixto, no siempre reaccionando a la luz de Wood. Es el primer tipo el que mejor responde a los preparados despigmentantes.

3. ETIOPATOGENIA

A la fecha, no se conocen los mecanismos que participan en esta dermatosis. Sus características clinicomorfológicas parecen estar íntimamente relacionadas con un aumento en el número y actividad funcional de los melanocitos (síntesis, melanización, y transferencia de melanosomas). Actualmente se ignora cual podría ser el o los factores responsables que suscitan las anomalías melanocíticas en forma focal.

Para explicar su etiopatogenia, han sido implicados diferentes factores; tales como:

- Radiación solar
- Factor hormonal
- Factor genético
- Cosméticos
- Relación con algunas enfermedades
- Relación con medicamentos

A. RADIACIÓN SOLAR

En un estudio de 76 pacientes con melasma efectuado en Puerto Rico, se refirió que el problema surgió durante los meses de verano, tomándose menos evidente en la época invernal; fenómeno que fuertemente sugiere el papel desempeñado por la exposición a la luz solar en la etiopatogénesis del melasma.

En aquellos pacientes afectados, en los que el padecimiento había mejorado con el uso de preparados despigmentantes conteniendo hidroquinona, invariablemente presentaban recaídas al reexponerse a la radiación solar. Si éstos

continuaban empleando **filtros solares de amplio espectro**¹ durante y posterior a la terapia, la recurrencia era ausente o mínima.

Se ha demostrado gran variación en la población de melanocitos en diferentes regiones de la superficie corporal de un mismo individuo.

Existen aproximadamente 2000 o más melanocitos por milímetro cuadrado de piel habitualmente expuesta de la cara; y cerca de 1000 por milímetro cuadrado en el resto del tejido. Con esto, se ha pretendido explicar en parte el porque de la localización facial del melasma, con predominio en la frente, las mejillas y zona nasolabial; considerando que es la cara precisamente la zona corporal que recibe la máxima exposición solar.

La reacción de los melanocitos a la DOPA se incrementa cuando la piel se expone a la radiación ultravioleta (UV), resultando en un aumento de la melanización, cuando existe una exposición severa a la radiación UV (290-400 nm), provoca una hiperfunción melanocítica con la subsecuente hiperpigmentación. Con estos resultados se puede explicar la excesiva multiplicación de los melanocitos, así como los grados variables de disqueratosis y el tipo de crecimiento de células basales epidérmicas observadas en pacientes con melasma.

Es tal la participación de la radiación solar en la etiopatogénesis de este padecimiento, que resulta importante resaltar su poca frecuencia en personas que habitan zonas de clima templado o frío, como por ejemplo en el norte de los E.U.A., comparada con la frecuencia en aquellas personas que viven en países caribeños, ya que la aparición del melasma alcanza hasta un 45% en la población. Mientras que en personas que viven en el norte de Europa no llega a superar el 5%.

¹ Un filtro solar de amplio espectro, es apto para detener las radiaciones pertenecientes a las longitudes de onda de 290-320 nm (U.V.B.) y produciendo al mismo tiempo, protección en la región baja de la banda de rayos U.V.A (320-400 nm). Es decir tienen la propiedad de impedir o atenuar los fuertes eritemas y permitir el pasaje del estímulo melanogéneo, en pacientes con pieles delicadas que no toleran las radiaciones solares.

B. FACTOR HORMONAL

El tipo más común es el desarrollado durante el embarazo (paño del embarazo), que comienza alrededor del segundo mes de la gestación, intensificándose según el tipo de piel hasta el momento del parto. Luego puede desaparecer, al retornar la menstruación.

Se le vincula con las modificaciones endócrinas propias de ese estado y se acompaña de hiperpigmentación areolar, de los genitales y de la línea blanca infraumbilical, que se transforma así en línea negra. Se debe a una concentración aumentada de estrógenos y la hormona melanoestimulante formada por el lóbulo intermedio de la hipófisis.

Tanto la progesterona, los estrógenos y así como la hormona estimulante de los melanocitos, han sido reportados en niveles elevados en el plasma de mujeres durante el tercer trimestre de la gestación; más no siempre en aquellas con melasma.

La hormona beta estimulante de los melanocitos (beta-MSH) se ha cuantificado en pacientes que emplean preparados de progesterona como agente anticonceptivo aislado, así como también en aquellas bajo terapia combinada.

A pesar de que se desconoce el modo de acción, bien se sabe que la progesterona y los estrógenos llegan a causar hiperpigmentación. Motivo por el cual se debe difundir las desventajas que puedan presentarse al ingerir anovulatorios (pildoras anticonceptivas).

La mayor frecuencia del melasma durante el embarazo, mujeres menopáusicas, en mujeres con diversos problemas ováricos, apoyan el origen endocrino de este padecimiento.

C. FACTOR GENÉTICO

En base a los reportes ocasionales en que se presenta en una familia, se ha supuesto que el melasma posee alguna influencia genética. En Puerto Rico un estudio de 27 hombres, con edades que oscilaban entre los 25 a los 72 años, siendo la edad media de 38.8 años y la edad media de aparición del melasma, fué de 30.7 años; se encontró que por lo menos 1 miembro de la familia del 70.4% de los pacientes había padecido melasma tales como hermanos, hermanas, madre, tías o tíos, pero ningún paciente reportó que la condición era o había sido padecida por sus padres. También, ningún paciente reportó el uso de hormonas o infecciones parasitarias y ninguno mostró signos que indicaran feminización.

También quedó establecido que un número significativo de pacientes con melasma, tiene una predisposición genética hacia el trastorno pigmentario, hallazgo que fué corroborado con este estudio. Este, aunado a la exposición solar, intentan explicar la aparición del melasma en el sexo masculino.

D. COSMÉTICOS

A los cosméticos se les ha involucrado como agentes productores de diferentes tipos de pigmentación facial. Un gran número de casos registrados durante los tiempos de la Primera y Segunda Guerra Mundial, se atribuyeron a compuestos preparados con ingredientes poco refinados, y a la mayor exposición ocupacional de aceites y derivados. Surgiendo así la melanosis de Riehl, y la melanodermatitis tóxica liquenoide de Hoffman y Habermann.

La primera hace alusión a una pigmentación café grisácea, que involucra las partes laterales de la cara, especialmente la frente; llegando a presentar extensión

variable a pabellones auriculares, piel cabelluda, nuca o cuello. Esta se asocia a descamación ligera, y tapones córneofoliculares que obstruyen orificios dilatados. Hoffman, Habermann y muchos otros, enfatizaron las similitudes clínicas entre esta melanosis y aquellas inducidas por el contacto directo con aceites e hidrocarburos de pobre calidad. Durante la Segunda Guerra Mundial, se registró otra epidemia de Melanosis de Riehl en Europa con pocos casos publicados hasta la fecha. En 1952, Pierini describió 20 pacientes, todos mujeres, que presentaban una melanosis facial provocada por el empleo de polvos con anilina (naranja II).

En Japón una hiperchromia similar se desarrolló por el uso de fragancias, como la hidroxicitronela, bencil-salicilato, aceite de lang, jazmín; también condicionadas por el contacto con bactericidas como las carbanilidas.

Se ha demostrado una especial sensibilidad a la impureza del Rojo Lago R brillante, utilizado hasta 1976 en cosméticos para enrojecer mejillas y contenido en lápices labiales. Hoy en día, la melanosis de Riehl se considera sinónimo de dermatitis por contacto pigmentario de la cara.

Por lo tanto queda aún como interrogante, la trascendencia que pueda desempeñar un cosmético, particularmente en la producción de melasma, y sobre todo relacionada con la exposición solar.

E. RELACIÓN CON ALGUNAS ENFERMEDADES

Algunas enfermedades sistémicas pueden relacionarse o se conocen son seguidas de hiperpigmentación de la cara. En un estudio de 27 pacientes con melasma y gastritis crónica, se encontró mediante endoscopia, cerca del 89%, presentaban cavidades intestinales. Ninguno de ellos se hallaba bajo tratamiento anticonceptivo, habían estado embarazadas, o tenían antecedentes de exposición

prolongada al sol. Los autores postulan una relación estrecha entre estas dos entidades, refiriendo mejoría del melasma cuando se conseguía el control médico de la gastritis crónica.

También se menciona la participación de deficiencias vitamínicas, la acción de parásitos intestinales, trastornos hipofisarios, tiroideos, renales y hepáticos, enfermedades uteroováricas, inclusive la anemia ferropénica, en el desarrollo del melasma; eventos que hasta la fecha parecen ser casuales, y no directamente responsables.

En 1991 en la Universidad de Tel-Aviv, Israel, el melasma se relaciona con un estado emocional del estrés. Ya que el primer caso fué de una mujer de 35 años de edad, la cual presentaba unas manchas simétricas hiperpigmentadas en sus mejillas, durante dos meses; aparentemente no había un factor que causara las manchas, aunque había una historia reciente de un estrés emocional, en que su esposo había muerto repentinamente en un accidente 2 meses antes al desarrollo de la hiperpigmentación en su cara.

El segundo caso fué de una mujer soltera de 38 años con una hiperpigmentación de 6 meses en la piel de las mejillas y la nariz. No había alguna causa para haberse desarrollado el melasma y las investigaciones de laboratorio y las pruebas hormonales se encontraban dentro de los niveles normales. Esta mujer estaba sufriendo un severo estrés emocional debido a que su hermano, había muerto 10 semanas antes del desarrollo del melasma.

Ambas pacientes habían desarrollado el melasma 8-10 semanas después de la muerte de sus familiares. No había otro factor que se relacionara con el melasma y no se asociaba con embarazos previos. Ambas mujeres eran de origen sefárdico (judíos de descendencia española) y de piel oscura.

Se cree que la aparición del melasma después de un estrés no fué coincidencia. La liberación de la hormona estimulante de melanocito es controlada por

el hipotálamo, el cual se sabe es influenciado por las emociones. Por lo tanto el estrés induce la liberación de MSH y esto contribuye al desarrollo de la hiperpigmentación de la piel.

La MSH hace que los melanocitos, que se localizan en abundancia entre la dermis y la epidermis, formen el pigmento melanina y lo dispersen en las células de la epidermis. La inyección al hombre de MSH durante un período de ocho a diez días, puede causar pigmentación intensa de la piel. Sin embargo, el efecto es mucho mayor en personas con piel genéticamente oscura que en las de piel clara.

F. RELACIÓN CON MEDICAMENTOS

Una gran variedad de medicamentos han producido hiperpigmentación, debido al depósito de las sustancias en las capas superiores del corión o por estimulación de la producción de melanina. Por ejemplo algunos metales como el arsénico, hierro, cobre, bismuto, plata y oro.

También se ha observado hiperpigmentación con la administración de compuestos orgánicos como la quinacrina y la 5-etil-3-metil-5-fenilhidantoína (mesantina; mefenitoína). Ocasionalmente se ha visto relación de la hiperpigmentación con la ingestión de aspirinas, clofazimina, tetraciclinas o vitaminas, sin poder asegurar que únicamente se trate de un hecho meramente coincidencial.

4. CUADRO CLÍNICO

Clínicamente el melasma se caracteriza por la presencia de máculas hiperocrómicas de límites poco precisos, en ocasiones adoptando configuraciones geográficas; cuya coloración café presenta diferente intensidad o variación tonal. De forma simétrica involucra la frente, mejillas, sienes, regiones cigomáticas, y la zona nasolabial.

El melasma no se acompaña de eritema, atrofia, descamación, ni prurito, distinguiéndose así de las otras pigmentaciones de localización facial. Sus variantes clínicas se basan en la particular distribución o en tonalidades más o menos intensas.

En 1981, Sánchez y colaboradores, observaron 76 pacientes, encontrando 3 patrones de distribución típicos:

1) <u>Un patrón central</u>	en 63% de los casos, visto en la frente, mejillas, dorso nasal, y zona nasolabial.
2) <u>Un patrón malar</u>	en 21% de los pacientes, con lesiones localizadas en las mejillas y parte de la nariz.
3) <u>Un patrón mandibular</u>	en 16%, comprometiendo la piel de la región mandibular.

No hubo correlación significativa entre los patrones clínico distributivos del melasma con la edad, tipo de piel, ingestión de anticonceptivos orales, o la existencia de embarazo de las pacientes estudiadas.

5. HISTOPATOLOGÍA

El estudio histopatológico de los pacientes con **melasma** registra :

a) Tipo epidérmico: depósito de melanina predominando en las capas basales y suprabasales de la epidermis, con ocasional distribución en el estrato córneo. Pueden llegar a observarse pequeños grupos de melanófagos a nivel dermopapilar, y perivenular.

b) Tipo dérmico: presencia de macrófagos conteniendo melanina en disposición perivascular, tanto en la dermis superficial como la profunda.

Las tinciones histoquímicas con hierro coloidal son negativas. Mediante microscopía electrónica, no existen diferencias importantes en cuanto a la arquitectura celular del melasma de ambos tipos histopatológicos. Se ha descrito una hiperactividad melanocítica en estos casos, manifestada ultraestructuralmente por citoplasma abundante, mitocondrias bien desarrolladas, retículo endoplásmico, ribosomas y aparato de Golgi muy activos.

Los melanocitos de la piel normal son de forma estelar, y DOPA positivos; y los queratinocitos adyacentes son DOPA positivos también, presumiblemente a la presencia de un gran número de melanosomas que contienen tirosinasa en las células de la capa basal. En ambos tipos de melasma es posible observar un aumento en el número de melanocitos, de citoplasma ovoide, triangular, siendo de mayor dimensión que aquellos pertenecientes a la piel normal.

Sus procesos dentríticos están alargados, engrosados, conteniendo mayor número de melanosomas. Por lo tanto el melasma de tipo epidérmico parece tener más gránulos DOPA positivos que el tipo dérmico.

V. TRATAMIENTO

Desde hace muchos años, se han buscado tratamientos efectivos que aclaren el pigmento cutáneo. Actualmente existe una gran variedad de cremas "blanqueadoras" comerciales, que la gente utiliza para cambiar el color de su piel.

El manejo del melasma llega a ser difícil, ya sea debido a la profundidad del pigmento que impide la acción de los productos blanqueadores; la prolongada exposición a los rayos solares, en muchas ocasiones sin la adecuada protección mecánica y/o química; y lo que se observa muy a menudo, el potencial de venta debido a los medios de difusión de productos blanqueadores para la piel, permitiendo que muchas personas con este padecimiento, no acuden al personal capacitado para el tratamiento de este problema esencialmente estético.

El control del melasma va encaminado:

1. Evitar la exposición solar, usando medidas mecánicas como sombreros, sombrillas, lentes oscuros.
2. Descontinuar el empleo de anticonceptivos orales, uso de cosméticos perfumados o agua de colonia.
3. Utilizar bloqueadores solares en forma tópica, y agentes despigmentantes.

Por otro lado se puede lograr un cambio notable temporal del color de la piel con recubridores de manchas para ocultar imperfecciones del color de la piel para ser utilizados debajo del maquillaje normal. En un sentido más amplio, se pueden usar maquillajes normales con contenido más elevado que el medio de pigmentos blancos o pálidos, tales como dióxido de titanio, óxido de zinc, talco, caolín y pigmentos de bismuto; pero todo esto no puede lograr una erradicación del melasma.

Antes de iniciar el tratamiento del melasma en el embarazo, se esperará la reanudación del ciclo menstrual debido a la gran frecuencia de las curaciones espontáneas, y esto se debe a la reducción de altos niveles de estrógeno y

progesterona durante el periodo postnatal, casi siempre provoca la disminución del **melasma**, pero esto puede persistir.

Durante el embarazo lo más prudente será la abstención terapéutica no solo de productos hormonales, sino también de procedimientos decolorantes, pues la piel tiene tendencia a reaccionar acentuando su pigmentación por el aumento de foliculina circulante; y además por el riesgo de toxicidad que pueden presentar estos fármacos durante la gestación. Por lo que solo se aconseja utilizar métodos paliativos de ocultación o cubrimiento y cremas antisolares.

1. COMPUESTOS Y TERAPIAS QUE HAN SIDO EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DEL MELASMA CON RESULTADOS INSATISFACTORIOS

a) Compuestos mercuriales

Los compuestos mercuriales han sido utilizados con éxito variable para blanquear el pigmento cutáneo. Se especula que los iones de mercurio reemplazan al cobre necesario para la actividad enzimática de la tirosinasa, por lo que se bloquea la formación de la melanina.

Entre las sustancias utilizadas está el cloruro mercuríco, el cual se aplicó en forma de loción, pero debido a que genera ácido clorhídrico cuando la sal reacciona con la piel, produce descamación de la epidermis. El mercurio amoniacal ($\text{NH}_2 \text{HgCl}$), no produce el mismo grado de exfoliación de la piel, pero hoy en día, se han dejado de usarse, debido al riesgo de producir nefrotoxicidad dado el potencial de absorción trascutánea.

En Gran Bretaña, el mercurio amoniacal aparece en la lista de venenos y sustancias tóxicas que sólo pueden dispensarse por farmacéuticos, y en todo caso con etiqueta de prescripción que incluye referencias a su toxicidad. Además, la legislación de Gran Bretaña UK Cosmetic Product Regulations 1978 prohíbe el uso de compuestos de mercurio en cosméticos. A esto se añade una prohibición similar en la CEE, donde se citan los compuestos de mercurio en una lista de sustancias prohibidas en las Directivas de Cosméticos de la CEE. Como consecuencia de un estudio de los riesgos potenciales de los compuestos de mercurio aplicados tópicamente, la Food and Drug Administration de los EEUU publicó una declaración política que regulaba que no existía justificación en el uso de mercurio en los preparados de decolorantes de la piel, por los riesgos conocidos del mercurio y su efectividad cuestionable.

b) Derivados del catecol

El isopropil catecol, potente despigmentante, resultó muy irritante, produciendo dermatitis por contacto; y en un paciente, máculas hipocrómicas de tipo confeti en áreas tratadas de la cara. Estudios experimentales demuestran que el 4-isopropilcatecol tiene efecto melanocitotóxico específico; y la discromia cutánea resulta de una pérdida considerable de melanocitos funcionales.

c) Acido ascórbico y sus derivados

El ácido ascórbico se le ha considerado como un componente activo de preparados decolorantes de la piel, pero su empleo se limita normalmente al de un estabilizador antioxidante en productos basados en hidroquinona, ya que esta última se oxida en presencia de la luz, adquiriendo una coloración café.

En 1968, Rovesti publicó el uso satisfactorio de cremas que contenían un 3% y 5% de oleato de ascorbilo para decolorar las pecas en la piel humana, proporcionando también una mejora marcada en las características de la piel, volviéndose más flexible y suave.

En 1971, Takashima revisó la química de varios ésteres del ácido ascórbico y estudiaron la estabilidad de algunos cuando se incorporaban a cremas cosméticas. Una en particular, la sal magnésica del ácido ascórbico-3-fosfato, demostró tener un efecto decolorante sobre la pigmentación de la piel humana.

d) Mercaptoaminas

La 2-mercaptoetilamina clorhidrato y N-(2-mercaptoetil)-dimetilamina clorhidrato, eran potentes agentes despigmentadores cuando se aplicaban a la piel de cobayas negras. Sin embargo, ambas desprenden un olor muy desagradable y, por ello, no son aplicables en el hombre.

e) Derivados del fenol

Desde 1930, se observó que un derivado del fenol, utilizado como antioxidante en la fabricación del hule podía despigmentar la piel de trabajadores que usaban guantes de hule los cuales contenían eter monobencílico de hidroquinona. Por estos hallazgos dicha sustancia fué utilizada por muchos años como aclarador de la piel, hasta que se observaron sus efectos secundarios.

Este compuesto provocó una despigmentación irregular, en confeti, así como hipopigmentación en sitios distantes diferentes al sitio de aplicación; ésto se atribuyó a contacto directo con el antioxidante, la severidad de la hipopigmentación está relacionada con el tiempo de exposición. Además se han reportado eritema, prurito y dermatitis.

f) Tratamiento quirúrgico

La primera opción de tratamiento quirúrgico es la demoabrasión química, especialmente en el melasma de tipo epidérmico. Utilizando el ácido tricloroacético del 20 al 30% con intervalos de 4-6 semanas, con obtención de resultados variables. Se reportan casos que desarrollan mayor pigmentación después de tales procedimientos.

g) Crioterapia

La pobre resistencia de los melanocitos al frío, constituye el fundamento del empleo de la crioterapia en el tratamiento del melasma. En esta terapia las células de la piel pueden destruirse por enfriamiento, el agente criógeno de uso más frecuente con este fin es el nitrógeno líquido, aunque en ocasiones se ha utilizado hielo seco. La destrucción tisular máxima ocurre cuando la piel se enfría con rapidez, pero se deja descongelar con lentitud; con esto, se han obtenido resultados satisfactorios, sin embargo, existe poco control en medir la profundidad de la aplicación, inclusive, es probable el empeoramiento de la dermatosis.

h) Medios naturales

Efectos muy limitados de decoloración de la piel se pueden lograr con sustancias naturales que han sido utilizadas durante siglos y que son útiles para decolorar el tono de la piel quemada por el sol y las pecas.

Entre las sustancias utilizadas, encontramos:

1. El extracto de pepino (*Cucumis sativus*), el cual es bastante rico en ácido ascórbico, glúcidos 2.4%,prótidos 0.8%, lípidos 0.2%, calcio 0.1%, fósforo 0.03%, además de una concentración regular de vitaminas A, B y agua. Se ha usado dentro de la cosmetología como protector humectante y reblandecedor de la piel, utilizado generalmente en forma de mascarillas.
2. El zumo de fresa (líquido exprimido del fruto fresco y maduro), conteniendo ácido cítrico, azúcar invertido, aceite volátil, huellas de ácido málico y pectina; utilizado en forma de mascarilla.
3. Las semillas de mostaza blanca y negra, conteniendo un aceite, proteínas, un glucósido cristalino; han sido tradicionalmente empleadas en forma de emplastos (Preparado sólido de composición medicinal diversa, que generalmente se reblandece con el calor, siendo de uso externo.), como rubefacientes, revulsivo, ambas variedades se utilizan como condimento.
4. El agua sobrenadante de una solución de óxido de calcio, se utiliza en forma de fomento.
5. Extracto de limón aplicado directamente en la zona afectada.
6. Mantequilla aplicada sobre la piel con pigmentación.

2. PRINCIPIOS ACTIVOS QUE PUEDEN SER UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL MELASMA

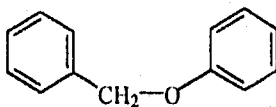
La presente revisión incluye a 4 productos despigmentantes, que dada su importancia y eficacia en los resultados del tratamiento de melasma, se revisarán a continuación.

A. HIDROQUINONA

i) ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Hacia 1888 se establece por primera vez el uso de la hidroquinona como un agente revelador de fotografías. Oetel en 1936 observó que cuando se alimentaban con hidroquinona a gatos de color negro, logró la despigmentación de su pelaje, tomándose grisáceo al cabo de seis a ocho semanas. Fenómeno reversible tras suspender el agente.

Oliver y Schwartz en 1939, estudiaron una enfermedad ocupacional en negros. Tratándose de una despigmentación localizada en antebrazos, debida al uso de guantes de hule. Después de realizar los análisis correspondientes, se logró identificar el agente despigmentante, la "*Agerita alba*", conocida también como éter monobencílico de hidroquinona el cual era un componente de los guantes de látex (agente antioxidante) en 1937.



ÉTER MONOBENCÍLICO DE HIDROQUINONA

En 1951, Dunton y Fitzpatrick inician el empleo de la hidroquinona en diversas dermatosis que cursaban con discromia. Más de 80 casos en los que en la formulación de una crema se usó éter monobencílico de hidroquinona al 20%, presentaron sensibilización. A consecuencia de esto en ese mismo año, son introducidos al mercado internacional diferentes productos comerciales conteniendo éter monobencílico de hidroquinona.

En 1956 al celebrarse el Congreso Iberoamericano de Dermatología, se dió a conocer las reacciones secundarias de estos preparados, de los que se mencionaron, dermatitis por contacto, hiperpigmentación por rebote; presentándose la primera descripción de una discromia singular, denominada por el médico Fernando Latapí con el término de "confeti".

En 1960 el médico Fernando Latapí llevó a cabo una revisión sobre los efectos de la hidroquinona, así como de la discromia en confeti causada por el éter monobencílico de hidroquinona en 100 pacientes mexicanos tratados con Deralbine.

En 1964 se realizan estudios con animales de experimentación (cobayos), demostrando la capacidad de Deralbine para inhibir la melanogénesis.

En 1974 fué posible investigar las anomalías sufridas por los melanocitos mediante el uso de la hidroquinona y del éter monobencílico de hidroquinona.

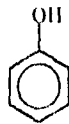
De 1964 a la fecha, se considera a la hidroquinona, como el único agente que puede ser utilizado para aclarar el pigmento cutáneo.

II) PROPIEDADES QUÍMICAS Y FÍSICAS

Propiedades químicas

La hidroquinona corresponde químicamente al grupo de los fenoles, compuestos derivados de los hidrocarburos aromáticos, por sustitución de uno o varios átomos de hidrógeno del núcleo, por uno o varios grupos hidroxilo.

Por su composición química es considerada como un difenol.

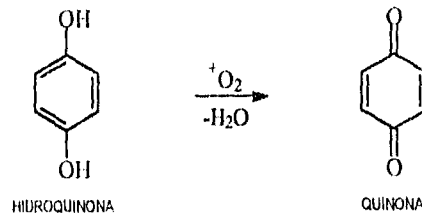


FENOL

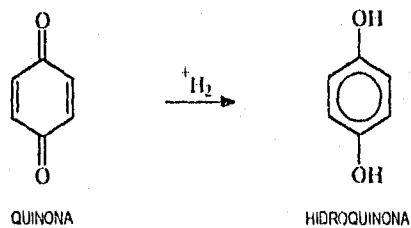


HIDROQUINONA

Las propiedades reductoras de la hidroquinona o paradifenol $C_6H_4(OH)_2$, se deben a su oxidación a quinona.



Así mismo, la hidroquinona puede considerarse producto de la reducción de la quinona.



Propiedades Físicas

La hidroquinona es una sustancia cristalina blanca de punto de fusión 170°C soluble en agua (1:14), muy soluble en alcohol y éter. Las soluciones se oscurecen al exponerse al aire como consecuencia de la oxidación, y debe estabilizarse. La oxidación es muy rápida si la solución es alcalina.

iii) MECANISMO DE ACCIÓN

La hidroquinona actúa a nivel enzimático, inhibiendo la tirosinasa de los melanocitos, y por consiguiente impide la formación de melanina, provocando así la despigmentación cutánea.

Esta sustancia actúa en la nueva producción de pigmento, y no en la melanina ya formada. Los cambios ultraestructurales establecen un efecto directo sobre los melanocitos foliculares y no foliculares, una mayor migración de células inflamatorias, con incremento en el número de células de Langerhans; lo que en parte explica el componente irritante producido por la aplicación tópica de la hidroquinona.

La inhibición de la melanogénesis quedó demostrada por la determinación de una cantidad reducida de melanosomas melanizados, mostrando además alteración del núcleo y organelos intracitoplásmicos de los melanocitos, que mediante lisis membranal conduce a necrosis celular. La hidroquinona afecta determinante la actividad de la tirosinasa, bloqueando la oxidación de la tirosinasa en DOPA, y la subsecuente conversión de esta en melanina.

Para poder explicar como se consigue desencadenar los efectos melanocitotóxicos producidos por la hidroquinona, se han postulado los siguientes mecanismos de acción.

- 1) Acción selectiva sobre los melanocitos a través de la formación de radicales libres; lo que explica, que la hidroquinona provoca una degeneración focal de intermediarios, produciendo una peroxidación de lípidos, dañando a los organelos celulares y destrucción melanocítica.
- 2) Prediciendo la inhibición competitiva de la tirosinasa; debido a que la reacción DOPA es negativa.
- 3) Inhibición de la oxidación de la tirosinasa a DOPA.
- 4) Existiendo interferencia en la síntesis de premelanosomas y melanosomas.
- 5) Existiendo interferencia en la formación de tirosinasa mediante la combinación con ribosomas melanocíticos.
- 6) Bloqueo de la transferencia de melanosomas desde los melanocitos hacia los queratinocitos, mediante la ramificación de las dendritas melanocíticas.
- 7) Muerte celular condicionada por las anomalías de las organelas hidroquinonas dependientes.

Un estudio histopatológico de fragmentos cutáneos tratados con hidroquinona, muestra una epidermis normal, a excepción de una significativa ausencia de melanocitos identificables; presentando una reacción negativa a la DOPA.

vi) USOS TERAPÉUTICOS DE LA HIDROQUINONA

Se ha utilizado en diferentes dermatosis pigmentarias, obteniendo resultados variables, entre las que se citan a continuación.

- Melasma.
- Melanosis de Riehl.
- Melanosis de Brock.
- Melanosis por fricción.
- Dermatitis cenicienta.
- Efélides.

v) DOSIS EFECTIVA

Un estudio realizado en personas originarias del sur del África, se encontró que una concentración al 3% de hidroquinona resultaba óptima para inducir blanqueamiento de la piel. Fitzpatrick, comparó una solución de hidroquinona al 2%, con otra al 5%, observando que la primera era tan efectiva como la segunda, por lo que el 80% de los pacientes así manejados mostraron mejoría clínica importante.

En el Servicio de Dermatología del Hospital General de México, S.S.A. En el periodo del 1 de mayo de 1982 al 31 de diciembre de 1982, se llevó a cabo un estudio con 53 pacientes, entre los cuales eran 50 mujeres y 3 hombres, con el diagnóstico clínico de melasma. (grafica 1)

La edad de los pacientes era de los 16 a los 49 años, la residencia de los mismos era variada, ya que la mayoría de ellos eran del D.F. (30 pacientes); del Estado de México (18 pacientes); Estado de Guerrero (2 pacientes); Estado de

Morelos (2 pacientes); Oaxaca (1 paciente). En cuanto a su ocupación, la mayoría de ellos se dedicaba al hogar (32 pacientes); 8 pacientes eran estudiantes; 5 trabajaban en labores domésticas; 3 eran empleadas; 2 se dedicaban al comercio; 1 era enfermera, y los 2 últimos de ocupación variada.

De las 50 pacientes femeninas, 25 pacientes (50%) tenían antecedentes de embarazo, y las otras 25 no tenían antecedentes de haber tenido un hijo.

Las cremas que habían utilizado sin éxito los pacientes antes de la terapia con hidroquinona en solución hidro-alcohólica al 3%, son las siguientes:

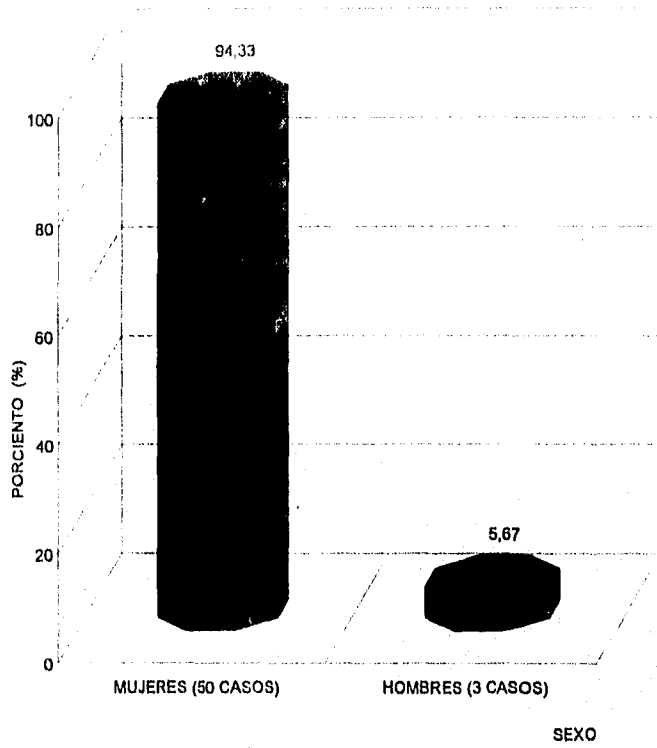
Crema sofía, Bella Aurora de Avon, Rusa, pomada de la campana, concha nácar, Blancaler, Nudit crema, antipirina, agua oxigenada, alcohol, mascarillas de aguacate, fresa y limón, filtros solares (Uval, Pabaso!, etc.), Celestoderm, Diprisone, Synalar, Retin A + Cort-dome, Retin A + hidroquinona, antipirina y Cholipin oral.

Por lo que el estudio antes mencionado dedujo que la hidroquinona en solución hidro-alcohólica al 3%, aplicada una vez al día, fué efectiva en el tratamiento del melasma en el 80% de un total de 45 pacientes, durante tres meses, considerando los diferentes grados de mejoría clínica.

La dosis para que la hidroquinona tenga efecto despigmentante, deberá aplicarse en concentraciones que van del 1% al 5% generalmente en un vehículo alcohólico, ya que este facilita la penetración del agente activo a la piel.

Actualmente muchos de los dermatólogos prefieren concentraciones del 4%, y no mayores del 5% de Hidroquinona para el tratamiento de sus pacientes con hiperpigmentaciones cutáneas.

NUMERO DE PACIENTES CON MELASMA
DISTRIBUCION DE ACUERDO AL SEXO



TOTAL DE CASOS 53

Gráfica 1

vi) REACCIONES SECUNDARIAS AL USO DE LA HIDROQUINONA

Puede presentarse sensibilización alérgica a la hidroquinona, por lo que se sugiere previamente realizar una prueba llamada "parche abierto", que consiste en colocar en una pequeña área de la piel un parche con un poco de muestra, el cual puede ser realizado por el propio paciente.

El dermatólogo puede realizar la prueba de sensibilización alérgica a la hidroquinona, con una prueba al parche cerrada, con una preparación fresca de hidroquinona al 1% en petrolato.

Las reacciones que se pueden encontrar con estas pruebas, son del tipo irritante primario y no alérgicas, por lo cual la frecuencia depende de la concentración, las reacciones irritantes moderadas no necesitan suspender el tratamiento.

La dermatitis por contacto es uno de los efectos, que con mayor frecuencia se pueden encontrar con la utilización de la hidroquinona; ya que se han reportado desde lesiones de enrojecimiento de manchas, hasta francas reacciones liquenoides, relacionadas con el tiempo de exposición a la hidroquinona.

En sujetos negros del África del Sur, el uso de productos blanqueadores con hidroquinona en altas concentraciones, frecuentemente produce hiperpigmentaciones postinflamatorias, aún en ausencia de signos y síntomas de irritación.

En pacientes del Servicio de Dermatología del Hospital General de México, S.S.A. Se presentaron las siguientes reacciones secundarias, al uso de la hidroquinona al 3% en solución hidro-alcohólica: eritema, sensación de ardor, prurito y aparición de algunas pápulas, estas se presentaron en 28 de las 45 pacientes consideradas (62.2%) durante los primeros días de aplicación, desapareciendo posteriormente, por lo que no ameritó la suspensión del tratamiento.

Solo en una de las 45 pacientes, presentó desde el inicio eritema, sensación de ardor, prurito y pápulas marcadas, por lo que se le consideró una dermatitis por

contacto a la hidroquinona. Estos síntomas disminuían al suspender el tratamiento, y reaparecían al reincidir el mismo.

Una de las precauciones que deben tomarse en cuenta, es la de evitar los preparados con hidroquinona cerca de los ojos, ya que han sido reportados casos con depósito pigmentario en conjuntiva y córnea.

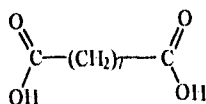
También a la hidroquinona se le ha atribuido, un efecto de decoloración con tinte café en las uñas, probablemente está asociado al depósito de los productos de oxidación después de varios años de uso.

B. ÁCIDO AZELAICO

i) PROPIEDADES QUÍMICAS Y FÍSICAS

Propiedades químicas

El ácido azelaico es un ácido dicarboxílico saturado, cuya molécula posee 9 átomos de carbono dispuestos en cadena lineal, debe su nombre al hecho de que se obtuvo de la oxidación del ácido oléico mediante la acción del ácido nítrico.



ÁCIDO AZELAICO

Propiedades físicas

Agujas monoclinicas prismáticas de punto de fusión 106.5 °C, destila abajo de 360°C con parcial formación de anhídrido, libremente soluble en agua y etanol.

ii) IMPORTANCIA Y USOS DEL ÁCIDO AZELAICO

Es utilizado en la rama industrial en la obtención de materiales poliméricos; se obtiene también de la oxidación de ácidos grasos insaturados mediante la acción fermentadora de algunos microorganismos (*Brettanomyces petrophilum*).

En los seres humanos, es posible encontrarlo junto con otros ácidos grasos dicarboxílicos en la orina de pacientes diabéticos descompensados, así como en

aquellos sujetos con imposibilidad congénita o adquirida para oxidar ácidos monocarboxílicos.

De acuerdo a su actividad biológica del ácido azelaico, se mostró interés a partir de los estudios sobre los lípidos de la superficie de la piel, y la patogénesis de la pigmentación deficiente de la piel (hipocromía), producida por el *Pityrosporum*.

La pitiriasis versicolor es una micosis superficial desencadenada por un conjunto de levaduras lipofílicas del género *Pityrosporum*; en éstos, las lipooxigenasas interaccionan con diferentes grasas insaturadas presentes en los lípidos cutáneos. En medios de cultivo especiales, se ha demostrado que el hongo es capaz de oxidar el ácido oléico a ácido azelaico, siendo este último un inhibidor competitivo de la tirosinasa, la cual es una enzima clave de la melanogénesis. De esta forma se explica que podría estar relacionado en la formación de la hipocromía de esta entidad. Posteriormente, se investigó que este ácido carecía de acción directa respecto a la despigmentación de la piel normal; sugiriéndose en estudios subsecuentes, que tal efecto se atribuye más bien a la actividad de lipoperoxidasas tóxicas, formadas por la interacción del *Pityrosporum* con los lípidos insaturados de la superficie cutánea.

El ácido azelaico ha demostrado ser efectivo en el tratamiento del acné, así mismo, en varios desórdenes hiperpigmentarios caracterizados por una función hiperactiva anormal de los melanocitos, incluyendo melasma.

En suma, el ácido azelaico tiene un efecto citotóxico y antiproliferativo en melanocitos malignos y preliminarmente, se encuentra que éste puede contrarrestar la progresión del melanoma cutáneo maligno.

En estudios controlados, el ácido azelaico aplicado tópicamente demostró una eficiencia anti-acné, comparable a la tretinoína, peróxido de benzoylo, eritromicina y tetraciclina oral, mientras que en pacientes con melasma, el ácido azelaico es efectivo al menos tanto como la hidroquinona.

En algunos pacientes tratados por melasma, coincidieron en reportar efectos benéficos en acné. De esta manera, el producto adquirió características particulares, ya que sin ser tóxico en la piel normal, ofrece beneficios terapéuticos en dermatosis de diferente etiología.

lii) METABOLISMO

En sujetos normales, cerca del 60% del ácido azelaico administrado vía oral, independientemente de la dosis, se excreta en la orina sin cambios al término de 12 horas de su ingestión. Además del ácido azelaico, otros dicarboxílicos de 7 y 5 carbonos son encontrados en la orina de algunos pacientes. La máxima concentración sérica del mismo se alcanza entre 2 o 3 horas después de su ingestión oral.

Investigaciones en ratas y conejos, han demostrado que después de la administración del ácido azelaico, no se registraron datos de toxicidad aguda (LD 50 a los 4000 mg/kg). Estas concentraciones no fueron dañinas en animales recién nacidos, tampoco acontecieron fetos anormales, a pesar de administrar dosis excesivas durante la gestación y periodo de lactancia.

En los seres humanos, el ácido azelaico se ha administrado de manera oral y tópica, sin observar efectos adversos. Su absorción percutánea es muy baja, del orden de 3.6% de la dosis aplicada.

iv) BIOQUÍMICA

Los ácidos dicarboxílicos reducen la tirosinasa y la tioredoxina reductasa, así como otras oxidoreductasa y deshidrogenasas celulares. Con esto se logra, la inhibición de enzimas mitocondriales, y con ello el proceso respiratorio medido por el índice de consumo de oxígeno.

Un aspecto notable por comentar, es la carencia de efectos tóxicos sobre la piel normal, cuando es aplicado tópicamente. En cultivos celulares, a concentraciones en las que se muestran importantes acciones antiproliferativas o citotóxicas, no se producen efectos adversos evidentes para células normales.

El ácido azelaico logra atravesar la barrera hematoencefálica. Estudios preliminares efectuados en perros, comprobaron que la concentración del ácido azelaico en el líquido cefalorraquídeo, posterior a la administración IV u oral, alcanzaba hasta un 5% de los valores séricos. La vasodilatación a ese nivel condicionada por fiebre o algún trastorno neural, puede favorecer una mayor penetración.

v) MECANISMO DE ACCIÓN

Mientras los mecanismos por los cuales el ácido azelaico ejerce su efecto terapéutico benéfico en condiciones dermatológicas como en el acné y en algunos desordenes hiperpigmentarios, como en el melasma, permanecen poco claros, algunas líneas de investigación indican que el efecto de inhibición que tiene el compuesto sobre la oxidoreductasa celular, sobre la actividad oxi-radical y sobre la síntesis nuclear del DNA pueden ser importantes.

Los hallazgos experimentales *in vitro*, han comprobado una actividad antienzimática y antimitocondrial. Constituye un inhibidor de la tirosinasa, bloqueador reversible de la acción de la reductasa del citocromo P₄₅₀, y de la alfa reductasa. Además es un inhibidor de algunos pasos de la glicólisis anaeróbica.

El ácido azelaico añadido a cultivos bacterianos y virales, bloquea el crecimiento de microorganismos, tales como *S. aureus*, *P. aeruginosa*, e inclusive *C. albicans*; e inhibe la replicación viral de la vacuna (vaccinia). Existen reportes de que tiene la capacidad de disminuir la frecuencia de episodios de herpes labial.

En cultivos de células de melanoma y de linfoma, el ácido azelaico inhibe la síntesis de DNA, y la actividad del factor activador de plasminógeno. Llega a apreciarse edema y daño considerable a nivel mitocondrial, así como acúmulo de gotas lipídicas en el citoplasma de las células malignas.

A pesar de lo que se piensa, en cuanto a su efecto sebostático, el ácido azelaico aplicado tópicamente 2 veces al día en crema al 20% durante 6 semanas, no cambia cuantitativamente la producción de sebo cutáneo.

Se ha postulado que el ácido azelaico, al igual que el sulfato de zinc, y la vitamina B₆ a concentraciones bajas, y en combinación, logran inhibir en 90% de la actividad de la 5 alfa reductasa, lo que sería útil en el tratamiento de aquellas patologías con influencia androgenohomonal, tales como el acné y el hirsutismo; requiriéndose mayores estudios para comprobarlo. En cuanto al primer padecimiento, el ácido azelaico parece reducir la flora microbiana, particularmente *P. acnes*; y normalizar el proceso alterado de la queratinización perifolicular; además de que nuevas evidencias experimentales apoyan su efecto antiinflamatorio, mediante la reducción de la producción de radicales libres de O₂; activos participantes en la fisiopatogenia del acné.

El ácido azelaico presenta 5 ventajas terapéuticas, sobre otros productos empleados en el tratamiento del acné:

- 1) Fácil aplicación, sin condicionar reacciones alérgicas o fototóxicas.
- 2) Útil en diferentes formas clínicas del acné.
- 3) No se asocia en relación de alteraciones endocrinas o teratogénicas.
- 4) Se puede emplear simultáneamente con antibióticos, sin reducir actividad.
- 5) Mínima formación de cicatrices residuales.

vi) EFICACIA TERAPÉUTICA EN DESORDENES HIPERPIGMENTARIOS

Aunque la experiencia clínica en el uso del ácido azelaico para el tratamiento del melasma es limitado a la fecha, las evidencias disponibles indican que una crema tópica de ácido azelaico al 20 % aplicada tópicamente dos veces al día en conjunción con un filtro solar de amplio espectro, es efectiva para reducir o erradicar el melasma, y según reportes de estudios no se encontraron evidencias sustanciales entre el tipo de piel y raza, además el efecto es satisfactorio aún cuando se utilicen anticonceptivos hormonales.

En un estudio no comparativo, Rigoni mostró significantes mejorías, utilizando una crema de ácido azelaico al 20%, durante un tratamiento de 6 meses en una población predominantemente femenina, con una duración media de melasma de 3 años.

Un estudio doble ciego comparativo mostró que en mujeres filipinas con melasma con una duración media de 4 años, una crema de ácido azelaico al 20% es

un agente despigmentante más efectivo que la hidroquinona al 2%, resultando una mejoría significativamente mayor y una reducción del tamaño de la lesión.

Se ha demostrado la eficacia terapéutica del ácido azelaico (AZA) en pruebas clínicas de pacientes con acné y melasma. Los resultados de estos estudios sugieren que AZA al 20% es tan efectivo como el peróxido de benzoilo tópico al 5%, tretinoína al 0.05%, eritromicina al 2%.

Los pocos efectos colaterales de la administración de AZA y la pérdida de toxicidad sistémica, indica que su uso crónico puede ser mejor tolerado que otros agentes.

vii) EFECTOS ADVERSOS

El ácido azelaico (a dosis únicas de ≤ 400 mg/Kg o dosis orales múltiples ≤ 400 mg/Kg/día por 6 meses) no ha mostrado alguna evidencia tóxica, teratogénica o efectos mutagénicos en estudios de toxicidad aguda, subaguda y crónica en animales. La administración tópica de una crema de ácido azelaico al 15-20% es bien tolerada por los humanos, no induce una sensibilización alérgica o reacciones fotodinámicas de la piel. El efecto adverso que se puede encontrar, es el eritema y una irritación cutánea caracterizada por comezón, picazón y sensación de quemadura. Estos efectos, los cuales estadísticamente pueden ocurrir en un 5-10% de los pacientes tratados, generalmente ocurren después de 2 o 4 semanas del tratamiento. La aparición de estos efectos adversos puede deberse, al menos en parte, a la aplicación excesiva y sobre vigorosa de la formulación tópica.

Un estudio de ácido azelaico efectuado en 1994 en el Hospital General de México S.S.A. Se registraron sensación de ardor y aparición de eritema en 3 pacientes tratados con este ácido, lo que constituye un 10% de los casos tratados.

viii) DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

El ácido azelaico solo es disponible comunmente, como una formulación tópica y su uso se restringe solo para el tratamiento de lesiones cutáneas locales. Una crema de ácido azelaico al 20% es administrada inicialmente una vez al día y después de la primera semana, dos veces al día y el tratamiento se mantiene durante un periodo de 2-3 meses para obtener así los resultados deseados.

Para el uso de esta crema los pacientes deben recibir claras instrucciones enfatizando la manera propia y regular de aplicar la crema, ya que esta debe ser frotada en forma poco vigorosa sobre la piel limpia durante 2-3 minutos para asegurar la adecuada penetración. Es importante hacer notar que la absorción percutánea puede variar de acuerdo a la formulación.

En Europa, el ácido azelaico es disponible como una crema tópica al 20% para lesiones cutáneas. Esta puede ser aplicada una vez diariamente por la primera semana y dos veces diariamente por periodos de 2-3 meses hasta un año, el tratamiento puede ser repetido en la mayoría de los casos.

En USA, la patente de AZA está actualmente licenciada por Allergen Herbert, Inc. Sus aplicaciones en el tratamiento de desórdenes de la piel no han sido aprobados por la FDA. Hasta febrero de 1995 el ácido azelaico no había sido vendido en USA, pero una vez liberado este producto será más usado para el tratamiento del acné y melasma.

En México, el ácido azelaico es disponible en una crema tópica al 20% (cutacelán), para el tratamiento de acné.

ix) VENTAJAS QUE PRESENTA EL ÁCIDO AZELÁICO

- 1) Es barato.
- 2) No se oxida con la luz del sol, como sucede con la hidroquinona.
- 3) Es más soluble que otros ácidos dicarboxílicos, por lo que puede incorporarse fácilmente en una formulación cremosa.
- 4) Posee un rango medio de actividad tirosinasa.
- 5) El ácido azelaico muestra ser tan efectivo como la hidroquinona al 4% y superior a la formulación al 2%
- 6) La baja incidencia de sensibilización alérgica, hipopigmentación residual sobre los sitios de aplicación, produce una ventaja sobre otros fármacos convencionales.
- 7) El ácido azelaico puede ser usado en combinación con un corticosteroide en una terapia alternativa para melasma.
- 8) Es fácil su aplicación tópica.
- 9) El ácido azelaico presenta una buena alternativa terapéutica, en los casos en que se desean tratar melasma y acné de forma simultánea.
- 10) No se asocia en relaciones endocrinas y teratogénicas.

C. COMPARACIÓN DEL ÁCIDO AZELAICO CONTRA HIDROQUINONA EN EL TRATAMIENTO DEL MELASMA.

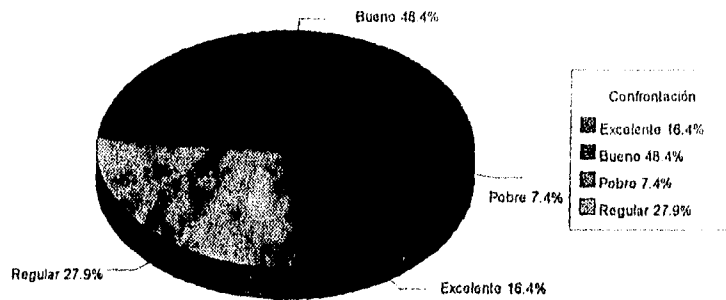
En 1988, Piquero y sus colaboradores, estudiaron un grupo de 60 pacientes con melasma durante un periodo de 24 semanas, encontrando un 88.4% de mejoría aceptable a notable en un grupo tratado con ácido azelaico; mientras que el otro grupo tratado con hidroquinona obtuvo un 88% de mejoría. A pesar de que existe poca diferencia, entre la evaluación de los observadores y de los pacientes, los autores concluyen la incapacidad de someter este estudio a un análisis estadístico confiable

En 1991, Baliña y colaboradores en un estudio doble ciego realizado en 329 pacientes durante un periodo de 24 semanas, encontraron resultados terapéuticos similares entre un grupo tratado con ácido azelaico(AZA) en crema al 20%, y con hidroquinona(HQ) al 4%. Encontrando resultados buenos a excelentes en 65% del grupo tratado con ácido azelaico; y 74% en el manejo con hidroquinona.(**gráfica 2**).

En un estudio efectuado en el Hospital General de México, los resultados obtenidos, marcaron una diferencia estadísticamente significativa a las 8 semanas de iniciado el tratamiento entre pacientes tratados con ácido azelaico al 20% y con hidroquinona al 4%. Los pacientes tratados con hidroquinona mostraron mejoría hasta un 75%, mientras que los pacientes manejados con ácido azelaico mostraron un 81.9.% de mejoría importante a curación completa.

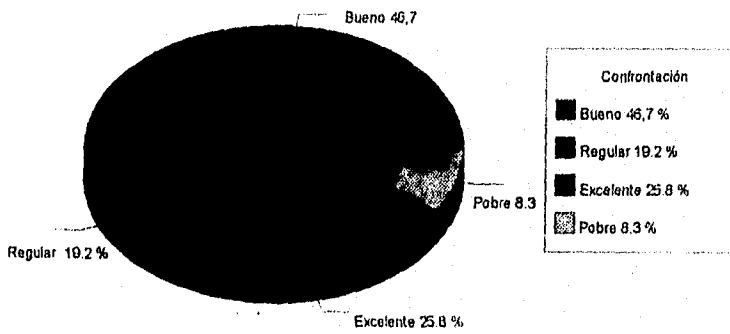
En la reducción de la pigmentación y del tamaño de la lesión del melasma, se ha demostrado que el ácido azelaico al 20%, aplicado tópicamente es superior a la crema de hidroquinona al 4%. Por lo que el ácido azelaico representa una alternativa efectiva para el tratamiento del melasma. (**gráfica 3**).

**ÁCIDO AZELAICO
EN EL TRATAMIENTO DEL MELASMA**



Resultados terapéuticos finales producidos después de un periodo de 24 semanas de tratamiento.

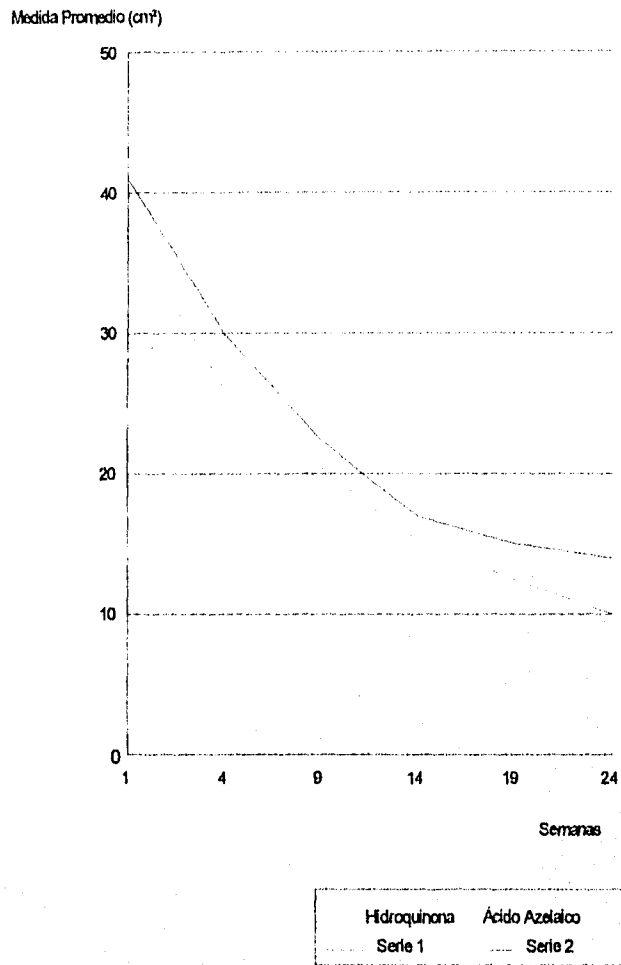
**HIDROQUINONA
EN EL TRATAMIENTO DEL MELASMA**



Resultados terapéuticos finales producidos después de un periodo de 24 semanas de tratamiento.

Gráfica 2 (AZA: 122 pacientes; HQ: 119 pacientes).

COMPARACIÓN DE LA HIDROQUINONA CON ÁCIDO AZELAICO
EFICIENCIA TERAPÉUTICA



MEDIDA PROMEDIO EN cm² DEL ÁREA LESIONADA DURANTE EL TRATAMIENTO.

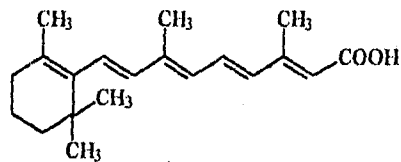
Gráfica 3

D. ÁCIDO RETINOICO

i) PROPIEDADES QUÍMICAS Y FÍSICAS

Propiedades químicas

Vitamina A ácida, 3,7-Dimetil-9-(2,6,6-trimetilciclohexano-1-en-1 y 1)-nona-2,4,6,8-ácido tetraenoico, $C_{20}H_{28}O_2$; peso molecular 300.24 g/mol, C 79.95%, H 9.39%, O 10.65%. Insoluble en agua, soluble en éter, ligeramente soluble en alcohol y cloroformo. Es inestable en solución en presencia de agentes oxidantes fuertes.



FÓRMULA MOLECULAR $C_{20}H_{28}O_2$

ÁCIDO RETINOICO

Propiedades físicas

Polvo cristalino de color amarillo a anaranjado claro, punto de fusión de 179 - 182 °C.

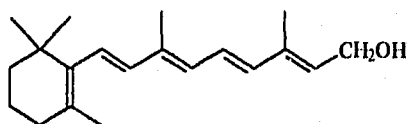
ii) IMPORTANCIA DEL ÁCIDO RETINOICO

La vitamina **A** tiene varias acciones en la regulación y la diferenciación celular, que trascienden su función definida clásicamente en la visión. Además, dados sus efectos notables en los epitelios, se ha encontrado que análogos de la vitamina **A** (ácido retinoico) tienen una aplicación terapéutica importante en el tratamiento de una variedad de enfermedades dermatológicas.

Aunque el término vitamina **A**; se ha usado para compuestos químicos específicos como el retinol o sus ésteres, ahora se usa más como término descriptivo genérico para los compuestos que muestran las propiedades biológicas del retinol.

Retinoide se refiere a entidad química retinol o a otros derivados naturales muy relacionados. Los retinoides incluyen también los análogos sintéticos relacionados en forma estructural que no necesariamente tienen actividad del tipo del retinol (vitamina **A**).

El retinol (vitamina **A**₁), un alcohol primario, está presente en forma esterificada en los tejidos de los animales y de los peces de agua salada, principalmente en el hígado.



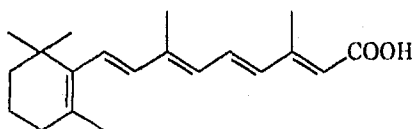
Vitamina **A**₁ (Retinol)

Existe un número de isómeros geométricos del retinol a raíz de las posibles configuraciones *cis-trans* a los lados de los enlaces dobles de la cadena lateral. Los aceites de hígado de pescado contienen mezclas de los esteroisómeros.

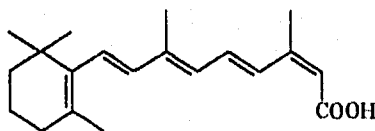
El retinol sintético es el trans isómero completo. La interconversión entre los isómeros ocurre rápidamente en el organismo.

El **ácido retinoico** (ácido de vitamina A), en el cual el grupo alcohol se ha oxidado, comparte algunas de las reacciones del retinol, pero no todas. Aunque el ácido retinoico no es efectivo para restablecer la función visual o reproductora en ciertas especies en las que el retinol es efectivo, el **ácido retinoico** ha demostrado tener potencia en la promoción del crecimiento y el control de la diferenciación y el mantenimiento de los tejidos epiteliales en los animales deficientes en vitamina A.

De hecho el ácido en la forma completamente trans retinoico (tretinoína) parece ser la forma activa de la vitamina A en todos los tejidos excepto la retina y es de 10 a 100 veces más potente que el retinol en varios sistemas *in vitro*. La isomerización de este compuesto en el organismo produce ácido 13-cis-retinoico (isotretinoína), que es casi tan potente como la tretinoína en muchas de sus acciones sobre los tejidos epiteliales, pero puede ser hasta cinco veces menos potente para producir los síntomas tóxicos de la hipervitaminosis A.



Tretinoína



Isotretinoína

iii) FUNCIONES FISIOLÓGICAS Y ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La vitamina A tiene varias funciones importantes en el organismo:

- 1) Desempeña una función especial en la retina.
- 2) Es necesaria para el crecimiento y la diferenciación del tejido epitelial.
- 3) se requiere para el crecimiento del hueso, para la reproducción y el desarrollo embrionario.
- 4) Junto con ciertos carotenoides la vitamina A parece aumentar la función del sistema inmune para reducir las consecuencias de ciertas enfermedades infecciosas y para proteger contra el desarrollo de ciertos tumores malignos.

Como consecuencia de estos resultados, existe un interés considerable en el uso farmacológico de los retinoides para la prevención del cáncer y para el tratamiento de varias patologías premalignas.

Dados los efectos de la vitamina A sobre las células epiteliales, los retinoides y sus análogos se usan en el tratamiento de varias enfermedades de la piel, incluyendo parte de las consecuencias del envejecimiento y la exposición prolongada al sol.

El **ácido retinoico** parece ser la forma activa en las funciones asociadas con el crecimiento, la diferenciación y la transformación.

La integridad funcional y estructural de las células epiteliales de todo el organismo depende de una producción adecuada de vitamina A. La vitamina desempeña una función central en la inducción y el control de la diferenciación epitelial en los tejidos secretores de moco o queratinizantes.

En presencia de retinol o de **ácido retinoico**, las células epiteliales basales son estimuladas para producir moco. Concentraciones excesivas de retinoides llevan

a la producción de una gruesa capa de mucina, a la inhibición de la queratinización y a la excitación de células caliciformes.

En ausencia de vitamina A, las células mucosas caliciformes desaparecen y son reemplazadas por células basales estimuladas para proliferar. Estas reemplazan al epitelio original con un epitelio estratificado queratinizante. La supresión de las secreciones normales llevan a la irritación y a la infección. La reversión de estos cambios se logra administrando retinol, **ácido retinoico**, y otros retinoides.

iv) MECANISMO DE ACCIÓN

En los fibroblastos aislados en el tejido epitelial, los retinoides aumentan la síntesis de algunas proteínas (por ejemplo fibronectina) y reducen la síntesis de otras proteínas (por ejemplo, colagenasa, ciertas especies de queratinas), estas observaciones frecuentemente han incluido evidencia de acción a nivel de la transducción nuclear.

El **ácido retinoico** parece ser considerablemente más poderoso que el retinol para mediar estos efectos. Además, los retinoides pueden influir la expresión de receptores para ciertas hormonas y factores de crecimiento. Por ejemplo, el **ácido retinoico** aumenta la síntesis de receptores para el factor de crecimiento epidérmico en células de pulmón fetal o de fibroblastos, así como para la síntesis de interleuquina-2 en timocitos activados; por lo que el **ácido retinoico** disminuye la densidad de receptores para la 1 alfa, 25-dihidroxitamina D₃ (calcitriol) en células derivadas de neonato; por lo que los retinoides pueden influir en el crecimiento, la diferenciación y la función de las células blanco por acciones directas o indirectas.

El **ácido retinoico** influye en la expresión genética combinándose con receptores nucleares cuya estructura se asemeja a las de los receptores para la

hormona tiroidea. También se ha identificado un segundo tipo de receptores con una afinidad diez veces mayor para el ácido retinoico, pero ambas moléculas tienen aproximadamente una afinidad mil veces menor por el retinol.

Los receptores de ácido retinoico pertenecen a una superfamilia, que incluye a los receptores para los esteroides, la hormona tiroidea y el calcitriol. Estas proteínas comparten un dominio del DNA de unión y un mecanismo de acción común en el cual la unión de la hormona facilita la interacción del receptor con el DNA y la regulación de la transcripción con el DNA por el complejo hormona-receptor.

v) DEFICIENCIA DE RETINOIDES EN EL ORGANISMO

Las reservas de retinoides de los tejidos en el adulto normal son lo suficientemente grandes que requieren de una carencia alimentaria a largo plazo para que se induzca la deficiencia. Las deficiencias de vitamina A ocurren con más frecuencia, por lo tanto en enfermedades crónicas que afectan la absorción de las grasas como la patología del tracto biliar o pancreático, la colitis y la cirrosis de la porta después de una gastrectomía parcial o durante una falta de adecuación alimentaria extrema, crónica.

Los signos y síntomas de la deficiencia leve de vitamina A se pasan por alto fácilmente, las lesiones cutáneas como la hiperqueratosis folicular y las infecciones se encuentran entre los signos más tempranos de deficiencia, pero las manifestaciones más reconocibles son la ceguera nocturna aunque su establecimiento ocurra sólo cuando la ausencia de vitamina A sea grave. Los niños pueden crecer más lentamente, aunque esto puede notarse sólo después de corregir la deficiencia. En general, los tejidos en rápida proliferación son más sensibles a la deficiencia de

vitamina A que los tejidos que crecen lentamente y pueden revertir a un estado indiferenciado con más rapidez.

La deficiencia de retinoides en la piel, genera la queratinización y el resecaimiento de la epidermis y pueden encontrarse erupciones papulares que involucren a los folículos pilosebáceos, especialmente en las extremidades.

vi) TOXICIDAD DE LOS RETINOIDES

Una ingesta de retinoides en exceso a los requerimientos da como resultado un síndrome tóxico conocido como hipervitaminosis A. Todos o alguno de los síntomas de la hipervitaminosis A también son los principales efectos tóxicos manifestados durante el uso terapéutico de retinoides naturales y sintéticos en el tratamiento de las enfermedades cutáneas.

La toxicidad del retinol depende de la edad del paciente, la dosificación y la duración de la administración. Aunque la toxicidad por vitamina A en los adultos que consumen menos de 30 mg de retinol diario es poco frecuente, se han detectado síntomas leves de intoxicación crónica con retinoide en individuos cuya ingesta estaba alrededor de 10 mg por día durante seis meses.

El consumo agudo de más de 500 mg de retinol en un adulto, 100 mg en un niño pequeño o 30 mg en un lactante frecuentemente implica envenenamiento.

Los signos y síntomas tempranos de la intoxicación crónica con retinoides incluyen piel seca y pruriginosa, descamación cutánea, dermatitis eritematosa, crecimiento capilar alterado, fisuras en los labios, dolor y ablandamiento en los huesos, cefalea, papilodermia, anorexia, edema, fatiga, irritabilidad y hemorragia.

Los signos y síntomas de la intoxicación aguda incluyen mareos, irritabilidad, deseo irresistible de dormir, cefalea grave a causa de la presión intracraneana

aumentada, vómitos, papiledema y, después de 24 horas, descamación generalizada de la piel.

El **ácido retinoico** cuando se aplica a la piel humana, aproximadamente el 5% del compuesto y sus metabolitos se recuperan en la orina; existe poca toxicidad sistémica producida por esta ruta. Por el contrario, los intentos de tratar las dermatosis por la administración oral de ácido retinoico pueden provocar síntomas graves de hipervitaminosis **A**.

vii) EFICACIA TERAPÉUTICA EN DESORDENES HIPERPIGMENTARIOS

El uso de la tretinoína (trans retinoico) en pacientes con hiperpigmentación no es nuevo. Varias formulaciones combinando hidroquinona, tretinoína y un esteroide tópico se han recomendado para ser usados con pacientes con **melasma**, hiperpigmentación postinflamatoria y pecas. Existen evidencias de que la tretinoína sola ya había mostrado efectos benéficos.

En mayo de 1993, en el Departamento de Dermatología de la Universidad de Michigan, se realizó un estudio de tretinoína tópica, para lesiones de hiperpigmentación causadas por inflamación de la piel de pacientes negros.

Reportando que los tratamientos de tretinoína tópica aligera la hiperpigmentación en sujetos de piel blanca, debido a que la deposición de melanina puede ser similar en manchas hiperpigmentadas tanto en personas blancas como en negras, por lo que se estudió la capacidad de la tretinoína para aligerar la hiperpigmentación postinflamatoria en individuos de piel negra. Se ha pensado que la tretinoína causa hiperpigmentación y una dermatitis pobremente tolerada cuando es aplicada sobre piel negra; sin embargo, se encontró que la tretinoína tópica aligeró las lesiones en pacientes negros. Un hallazgo inesperado fué un aclaramiento mínimo

clínicamente, pero estadísticamente hubo un aclaramiento significativo de la piel normal de ciertos sujetos.

En cuanto a la discusión de los resultados, estos demostraron la tolerabilidad y eficacia de la tretinoína (una crema de ácido retinoico al 0.1%) en el tratamiento de hiperpigmentación postinflamatoria (resultante básicamente por el acné) en personas de piel negra. Contrario a reportes previos, la aplicación de tretinoína no trajo como resultado una hiperpigmentación excesiva o una despigmentación de la piel normal de ningún sujeto. Además los efectos colaterales fueron menos frecuentes en sujetos negros que completaron este estudio, que en sujetos blancos en otras pruebas.

Las condiciones histológicas usualmente inducidas por tretinoína, tales como hiperplasia epidérmica y compactación del estrato córneo ocurrieron en los individuos tratados. El contenido de melanina epidérmica decreció en un 23% en lesiones tratadas por 40 semanas con tretinoína, por lo que la tretinoína también decreció el contenido de melanina epidérmica en la piel normal más que el vehículo. (gráfica 4).

Los resultados en las mediciones colorimétricas e histológicas corroboraron las observaciones clínicas del aclaramiento de lesiones hiperpigmentadas y de piel normal.

En resumen la tretinoína tópica puede causar que la melanina epidérmica sea redistribuida o dispersada y esto induce un aclaramiento clínico. Tal mecanismo puede ser responsable en parte de los grandes cambios clínicos después de 40 semanas de terapia con tretinoína.

En 1993 Griffiths, realizó un estudio demostrando que 40 semanas de tratamiento con tretinoína al 0.1% mejoró significativamente el melasma facial, aunque tal mejoría se logró hasta la semana 24.

En cuanto al mecanismo de acción de tretinoína en melasma, es poco entendido, aunque la reducción de melanina resultado de la inhibición de la enzima tirosinasa formadora de melanina, se correlaciona con la mejoría clínica.

viii) VENTAJAS Y DESVENTAJAS QUE PRESENTA EL ÁCIDO RETINOICO**VENTAJAS:**

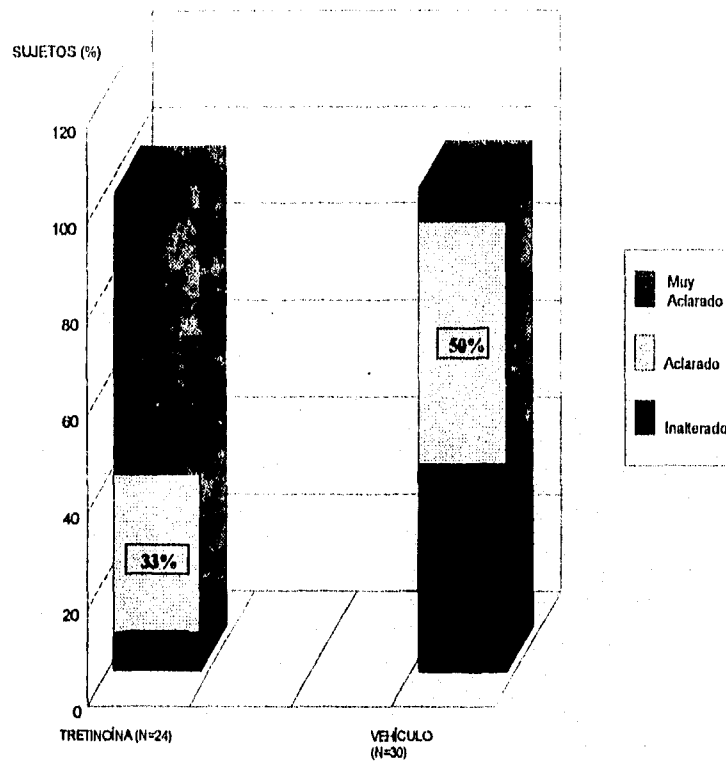
- 1) Se ha observado que no incrementa el número de melanocitos.
- 2) No produce una evidencia de daño de melanocitos, como se ha encontrado con la terapia con hidroquinona.

DESVENTAJAS:

- 1) Ha concentraciones mayores a 0.1% resulta ser muy tóxico.
- 2) Es inestable en solución en presencia de agentes oxidantes fuertes.

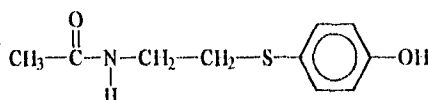
EFECTO TOTAL DE TRATAMIENTO POR 40 SEMANAS CON TRETINOÍNA (0.1% ÁCIDO RETINOICO)

RESULTADOS DEL VEHÍCULO EN LAS LESIONES HIPERPIGMENTARIAS INFLAMATORIAS EN SUJETOS NEGROS



Gráfica 4

E. N-ACETIL-4-S-CISTEAMINILFENOL



N-ACETIL-4-S-CISTEAMINILFENOL

i) ANTECEDENTES

Se conoce que los compuestos fenólicos y catecólicos son agentes despigmentantes de la piel. En estudios preliminares fenoles y catecoles se combinaron con azufre para desarrollar un nuevo agente melanocitotóxico, sintetizando cistenilfenol y cisteaminilfenol y sus derivados catecólicos. Se hizo una comparación de la potencia despigmentante de estos compuestos en la piel de cardo negro de guinea usando hidroquinona como un control. Se dedujo que la hidroquinona fué mas efectiva con un 98% de reducción de melanocitos funcionales con 4 semanas de aplicación tópica y el 4-S-cisteaminilfenol fué menos efectivo con un 55% de reducción de melanocitos funcionales. Estudios posteriores administrando intraperitoneal o subcutáneamente 4-S-cisteaminilfenol a ratones negros, mostraron que 4-S-cisteaminilfenol afecta selectivamente melanocitos foliculares causando inflamación de organelos membranosos y vacuolación del citoplasma. No se observaron cambios degenerativos en queratinocitos foliculares y fibroblastos.

Por lo tanto se encontró que 4-S-cisteaminilfenol es un substrato de la tirosinasa y la MAO. Cuando se expone a la MAO, el 4-S-cisteaminilfenol, se convierte en una forma de aldehído que puede causar reacciones generales citotóxicas no

específicas. Por esta razón se sintetizaron, para sobreponerse a esas dificultades, derivados del 4-S-cisteaminilfenol, por ejemplo el **N-acetil-4-S-cisteaminilfenol**, alfa-metil-4-S-cisteaminilfenol, 4-S-homo-cisteaminilfenol, y NN-dimetil-4-S-cisteaminilfenol. De todos estos, se encontró que el **N-acetil-4-S-cisteaminilfenol** (es un agente despigmentante más potente.

ii) IMPORTANCIA DEL N-ACETIL-4-S-CISTEAMINILFENOL

Es considerado como un nuevo tipo de agente despigmentante para el melanoderma de pacientes con melasma.

En un estudio realizado por la Universidad de Alberta, Edmonton, Canadá, se basó en una observación retrospectiva de 12 pacientes utilizando N-acetil-4-S-cisteaminilfenol en una emulsión aceite en agua al 4%, obteniendo los siguientes resultados de las lesiones de melasma; mostró una pérdida completa (8%), un mejoramiento marcado (66%), mejoramiento moderado (25%). (gráfica 5).

Cambios visibles de melanoderma pueden ser vistos de 2-4 semanas después de la aplicación tópica diaria. Esta despigmentación se asoció con un decremento en el número de melanosomas transferidos a queratinocitos. El N-acetil-4-S-cisteaminilfenol es un sustrato de tirosinasa, y en exposición a la tirosinasa, este formó un pigmento parecido a la melanina.

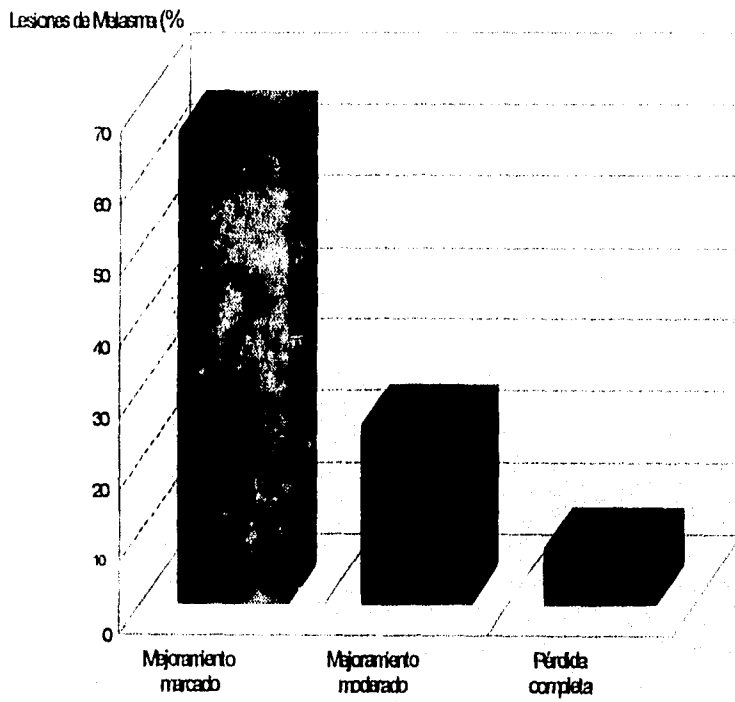
iii) MECANISMO DE ACCIÓN

La melanocitotoxicidad del N-acetil-4-S-cisteaminilfenol, puede explicarse por el mecanismo similar a que se atribuye los cateoles y fenoles, ya que el N-acetil-4-S-cisteaminilfenol, se considera un sustrato de tirosinasa, pero no de MAO, que afecta a melanocitos con actividad síntesis de melanina.

iv) VENTAJAS QUE PRESENTA EL N-ACETIL-4-S-CISTEAMINILFENOL

- 1) Ha demostrado ser estable (aún calentandolo más de 10 minutos).
- 2) Es fácilmente soluble en agua.
- 3) Es mucho menos tóxico para animales experimentales.
- 4) Es específico a las células sintetizadoras de melanina.
- 5) Afecta solo a melanocitos funcionales y no a melanocitos precursores como sucede con la hidroquinona.

RESULTADOS OBTENIDOS DEL N-Acetil-4-S-Cisteaminilfenol
ALAS 2 y 4 SEMANAS DE SU APLICACIÓN TÓPICA



Gráfica 5

F. MÉTODOS DE ANÁLISIS

CREMA DE HIDROQUINONA

Contiene no menos del 94% y no más del 106% de la cantidad de hidroquinona indicada en el marbete.

EMPAQUE Y ALMACENAMIENTO:

Guardar en recipientes bien cerrados y resistentes a la luz.

IDENTIFICACIÓN:

Solución muestra.- Disolver una porción de crema equivalente a aproximadamente 50 mg de hidroquinona, en 50 mL de una mezcla de metanol: cloroformo (50:50).

Solución de referencia.- Disolver 25 mg de sustancia referencia de Hidroquinona en 25 mL de una mezcla de metanol : cloroformo (50:50).

Aplicar 5 μ L de cada solución por separado en una placa de cromatografía en capa delgada, con espesor de 0.25 mm de sílica gel cromatográfica. Dejar secar y desarrollar el cromatograma en un sistema de disolventes consistente de una mezcla de metanol : cloroformo (50:50), hasta que el frente del solvente haya avanzado $\frac{3}{4}$ partes del largo de la placa.

Sacar la placa de la cámara cromatográfica, marcar el frente del solvente y dejar que el solvente se evapore, posteriormente se calienta en una parrilla, hasta observar las manchas, también se puede observar en lámpara UV. El valor de RF de la mancha principal obtenida de la solución de prueba corresponde al obtenido de la solución de referencia.

VALORACIÓN:

Preparación de la solución de referencia.- Transferir 25 mg de sustancia referencia de hidroquinona en un matraz volumétrico de 100 mL, disolver con metanol reactivo analítico (RA), llevar a volumen con el mismo disolvente y mezclar. Transferir una alícuota de 4 mL de esta solución en un matraz volumétrico de 100 mL y llevar a volumen con metanol. (concentración \pm 10 $\mu\text{g/mL}$).

Preparación de la muestra.- Transferir una porción de muestra exactamente pesada de hidroquinona crema equivalente a 20 mg de hidroquinona en un vaso de pp. de 100 mL. Agregar 50 mL de metanol, y agitar durante 15 min., filtrar el líquido a través de papel filtro de porosidad media previamente lavado con MeOH, obteniendo el filtrado en un matraz volumétrico de 500 mL. Repetir la trituration y filtración. Diluir a volumen con los lavados del papel filtro con MeOH y mezclar. Transferir una alícuota de 25 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionando MeOH, diluir a volumen y mezclar.

Procedimiento:

Determinar por separado la absorbancia de la solución de referencia y de muestra en celdas de 1 cm. a la longitud de onda de máxima absorbancia a 293 nm. con un espectrofotómetro adecuado, usando MeOH como blanco. Calcular la cantidad de mg de $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2$ en cada gramo de crema, siguiendo la siguiente fórmula.

$$\frac{Ab \text{ mta}}{Ab \text{ std}} \times \frac{\text{conc. std } (\mu\text{g/mL})}{\text{peso mta (g)}} \times 2 \text{ (factor de dilución)}$$

TRETINOÍNA CREMA

Contiene no menos del 90.0 % y no más del 130.0 % de la cantidad de $C_{20}H_{28}O_2$ indicada en el marbete.

SUSTANCIA DE REFERENCIA

Tretinoína, debe almacenarse en frasco ampula a una temperatura inferior a 0 °C; antes de usarlo, dejarlo que adquiera la temperatura ambiente y emplear el contenido inmediatamente después de abrir el envase.

ASPECTO

La crema debe ser un semisólido homogéneo, libre de grumos y partículas extrañas.

IDENTIFICACIÓN POR HPLC

El tiempo de retención de tretinoína en el cromatograma de la muestra obtenido en la valoración corresponde al tiempo de retención de la preparación estándar.

VALORACIÓN

Nota: Evitar la exposición a la luz y utilizar matraces bajo actínico para realizar el siguiente procedimiento.

Ácido fosfórico diluido: Diluir 10 mL de H_3PO_4 con agua a 100 mL.

Solución reguladora de fosfatos: Disolver 1.38g de fosfato de sodio monobásico en 1000 mL de agua, ajustar el pH a 3.0 con H_3PO_4 diluido y mezclar.

Solución diluida*: Preparar una mezcla de agua y H_3PO_4 diluido (9:1).

Fase móvil: Preparar una mezcla desgasificada y filtrada de solución reguladora de fosfato y tetrahidrofurano (THF), (58:42). Realizar ajustes si es necesario.

Preparación del estándar: Disolver una cantidad exactamente pesada de tretinoína SRef en THF para obtener una solución de una concentración conocida de aproximadamente 0.4 mg/mL. Diluir un volumen conocido de esta solución,

cuantitativamente y llevar a volumen con una mezcla de THF y solución diluida* (3:2) para obtener una solución que tenga una concentración de aproximadamente 4µg/mL.

Preparación de la muestra: Transferir una cantidad exactamente pesada de crema equivalente a 1 mg de tretinoína en un matraz volumétrico de 50 mL, adicionar 20 mL de THF agitando el matraz para dispersar la crema, diluir con THF a volumen mezclar y filtrar si es necesario. Transferir una alícuota de 5 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 25 mL, diluir con una mezcla de THF y solución diluida (3:2) a volumen, mezclar y filtrar.

Sistema cromatográfico

Detector: 365 nm

Columna: C18 de 3.9 mm de diámetro por 15 cm de altura, con un tamaño de partícula de 4 µm.

Velocidad de flujo: 1mL/min.

Nota: La desviación estándar o coeficiente de variación de las respuestas obtenidas después de inyectar la preparación del estándar 3 veces consecutivas es no más del 2%.

Procedimiento: Inyectar separadamente 25 µL de la preparación estándar y de la preparación de muestra en el cromatógrafo. Obtener los cromatogramas y las áreas de respuesta de los picos principales. Calcular la cantidad en mg de tretinoína en la porción de crema tomada para el análisis según la siguiente fórmula.

$$0.250 C \frac{Ab_{mta}}{Ab_{STD}}$$

C= A la concentración en µg/mL de la tretinoína sustancia de referencia en la preparación STD.

Ab mta y Ab STD= Respuestas obtenidas de la preparación de mta y la preparación STD, respectivamente.

0.250= Factor de dilución

EN CUANTO A UNA CREMA DE ÁCIDO AZELAICO Y DE N-ACETIL-4-S-CISTEAMINILFENOL

No existe evidencia bibliográfica respecto a métodos de análisis. Por lo que se propone:

- 1) Revisar las especificaciones del proveedor.
- 2) Buscar información bibliográfica de ser posible del inovador Schering Mexicana (ácido azelaico, "cutacelan").
- 3) Realizar pruebas de solubilidad de los principio activos
- 4) Correr un espectro UV 200-400 nm de los principios activos diluidos en un disolvente en el cual sean solubles. (Nota: si la solución fuese colorida, el espectro de absorbancia se leerá en la región visible.).
- 5) Deteminar la longitud de onda de máxima absorción y la concentración adecuada con respecto a un estándar.
- 6) Desarrollar el método analítico para valorar los principios activos.

**VII. CONCLUSIONES
Y
COMENTARIOS**

1) El melasma es considerado como una dermatosis pigmentaria, estéticamente indeseable, es muy común su aparición en personas de origen hispano que viven en zonas tropicales, estadísticamente existe una incidencia mayor de aparición de melasma en las mujeres, aunque en los hombres es menos común, pero el melasma comparte las mismas características clínico histológicas tanto en hombres como en mujeres.

Los tres patrones clínicos del melasma que pueden aparecer son:

- A) Centro facial
- B) Malar
- C) Mandibular

Los factores desencadenantes del melasma, en su mayoría fueron la exposición al sol, el embarazo y en algunos casos el uso de cosméticos.

2) En cuanto al tratamiento de despigmentación entre una piel negra y una blanca, se tomará en cuenta, que la piel negra se diferencia de la blanca en que tiene cantidades sustanciales de pigmento de melanina en la capa córnea externa, además de que los melanocitos en individuos de raza negra son más grandes y activos. La tretinoína tópica al 0.1%, resulta ser un tratamiento efectivo para pacientes negros con pigmentación postinflamatoria de la piel; la severidad de sus efectos colaterales se ha visto que puede ser menor a la producida en pacientes blancos. Aunque cabe destacar que se necesitan realizar mas estudios en cuanto al mecanismo de acción de la tretinoína en pacientes negros, ya que esta aún es desconocida.

3) Las terapias actuales del melasma, a veces resultan ser insatisfactorias, hasta hoy el principio activo es la hidroquinona sola o combinada con corticosteroides. La eficacia de las preparaciones tópicas de hidroquinona depende de la concentración; siendo del 1 al 4% las más adecuadas, ya que concentraciones superiores del 5%, aumentan el riesgo de efectos adversos como pueden ser:

- A) Eritema
- B) Sensación de ardor
- C) Prurito
- D) Aparición de algunas pápulas
- E) Dermatitis por contacto

4) A la fecha la experiencia clínica en el uso del ácido azelaico para el tratamiento del melasma es limitado, pero las evidencias disponibles indican que una crema tópica de ácido azelaico al 20% aplicada tópicamente 2 veces al día en conjunción con un filtro solar de amplio espectro, resulta ser efectiva para reducir la intensidad del melasma y el tamaño de la lesión, sin desencadenar reacciones adversas como la hidroquinona.

5) El tioéter fenólico, el N-acetil-4-S-cisteaminifenol, se considera como un tipo de agente despigmentante nuevo, para un mejor tratamiento del melasma. Es mucho más estable y menos irritante a la piel que la hidroquinona, y es específico a la células sintetizadoras de melanina. En estudios en emulsiones aceite en agua al 4%, ha demostrado tener eficacia.

6) En base a los resultados de los estudios revisados, se propone el desarrollo de un producto que logre interferir el proceso involucrado en la producción y transferencia de los gránulos de pigmento, que cumpla con las siguientes características:

a) Destruir selectivamente a los melanocitos.
b) Inhibir la formación de melanosomas y alterar su estructura.
c) Inhibir la biosíntesis de la tirosinasa.
d) Inhibir la formación de melanina
e) Interferir con la transferencia de melanosomas.
f) Incrementar la degradación de melanosomas en queratinocitos.
g) No desencadenar reacciones secundarias adversas en los pacientes.
h) De fácil aplicación
i) Olor y apariencia agradable y bajo costo.

7) Proponemos una formulación tópica conteniendo las siguientes concentraciones:

Fase A	Porcentaje en peso
a) Ácido esteárico	5.0%
b) Alcohol cetílico	3.0%
c) Fosfato cetílico	3.0%
d) Estearato estearílico	6.0%
e) Silicón fluido	0.5%
f) Éster Ac. 4-Metoxicinámico	2.0%

Fase B	
	por ciento en peso
g) Agua purificada	54.5%
h) Hidroxiethylcelulosa	0.5%
i) EDTA	0.1%
j) Germaben II	0.1%
Fase C	
k) Agua purificada	2.0%
l) Amina-tioéter-fenólico (N-Acetil-4-S-Cisteaminilfenol)	4.0%
Fase D	
m) Agua purificada	5.0%
n) Ácido Azelaico	20.0%
o) Glicerina	2.0%
Fase E	
p) Agua purificada	2.0%
q) Metabisulfito de Sodio	0.2%
r) Esencia	0.2%

- 8) El melasma, en algunas mujeres resulta ser una causa frecuente de baja autoestima, debido al excesivo enfoque de importancia que nuestra sociedad tiene sobre la apariencia física. Hasta hoy el número de principios activos disponibles para su tratamiento efectivo es limitado, por lo que recomendamos evitar prolongadas exposiciones solares, controlar el estrés, evitar el uso de anticonceptivos orales, y además de mantener una dieta de vitamina A.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arenas R., "Dermatología Atlas, Diagnóstico y Tratamiento", Mc Graw-Hill, México 1987, pp 124.
2. Arias, M.I., "Melasma su tratamiento con hidroquinona tópica", Tesis de Postgrado en Dermatología. Hospital General de México. S.S.A, México 1983.
3. Arndt K., "Manual of dermatologic Therapeutics", 4 th Ed. Boston. Little, Brown and Company., 88, 1988.
4. Baliña L.M. , Graupe K. , "The Treatment of Melasma With 20% Azelaic Acid Versus 4% Hydroquinone Cream", Int J Dermatol., 30 (12): (893-895), 1991.
5. Bentley Phillips B., "Monobenzylether of Hydroquinone", Br. J, Dermatol., 99:719, 1978.
6. Bleehen S.A., "The Treatment of Hypermelanosis With 4-isopropyl catechol", Br J. Dermatol., 94: 687, 1976.
7. Bonadeo Igino, "Cosmética Ciencia y Tecnología", Editorial Ciencia, Madrid, pp 301-325, 1988.
8. Breathnach A.S., (et al.), "Effect of Dicarboxylic acids on normal human melanocytes in dispersed tissue culture", Br J. Dermatol., 101: 641, 1979.

9. Breathnach A.S., "Azelaic Acid", *Br J. Dermatol.*, 3 : 115, 1984.
10. Breathnach A.S., Robins E.J., Nazzaro Porro M., Passi s., Picardo M. "Hyperpigmentary Disorders Mechanisms of Action", *Acta Derm Venerol (Stockh).*, 143 : 62, 1989.
11. Breath nach A.S., Graupe K, Singl G., "Azelaic acid: a new therapeutic agent", *Acta Derm Venerol (Stockh).*, 143: 35, 1989.
12. Bulengo S.M., Griffiths C.E.M., "Topical Tretinoin (retinoic acid) therapy for hyperpigmented lesions caused by inflammation of the skin in black patients"., *N-Engl-J-Med.*, 328(20): 1438-43, 1993.
13. Canizares, O. (et al.), "Leucomelanoderma subsequent to the applications of monobenzylether of hidroquinone", *Arch Dermatol.*, 77: 220, 1958.
14. Clarkés., "Isolation and Identification of Drugs", Second Edition, The Pharmaceutical Press, 1986., pp 669-670.
15. Cunliffe W. J., Holland K.T. "Clinical and Laboratory Studies on Treatment with 20% Azelaic Acid Cream for Acne", *Acta Derm Venereol (Stockh).*, 143: 31, 1989.
16. De Navarre Maison G., "The Chemistry and Manufacture of Cosmetics" Vol. III, Second edition, Allured Publishing Corporation, USA 1988, pp 205-227.

17. Engasser P.G., Maibach H.J. "Cosmetics and Dermatology", Bleaching creams. *J. Am. Acad Dermatol.*, 5: 143, 1981.
18. Fairley J.A., "Tretinoin (Retinoic Acid) Revisited"., *New-Engl-J-Med.* 328/20 (1486-1487) 1993.
19. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, sexta edición, pp 587-588, 1467-1468.
20. Fitton A., Goa K.L., "Azelaic Acid. A review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Acne and Hyperpigmentary Skin Disorders"., *Drugs.*, 41/5 (780-798), 1991.
21. Flick W.E., "Cosmetic and Toiletry Formulations"., Second Edition, volume 1, Noyes Publications, New Jersey, 1989, pp 318-322.
22. Gassmuller H., Graupe K., Orfanos C.E., "Azelaic acid and sebum excretion rate"., *Br J. Dermatol.*, 113: 800, 1985.
23. Goodman., "Las Bases Farmacológicas de la terapéutica"., Octava Edición Edit. Panamericana, México D.F. 1991, pp 1501-1525.
24. Gollnick H., "A new Therapeutic agent: azelaic acid in acne treatment", *J. Dermatol Treat.*, 1: 523, 1990.

25. Griffiths C.E.M., Finkel L.J., Ditre C.M., "Topical tretinoin (retinoic acid) improved melasma. A vehicle controlled, clinical trial", *Br J Dermatol.* 129/4 (415-421) 1993.
26. Gyton, "Tratado de Fisiología Médica", Editorial Interamericana, Madrid. España 1992, pp 880-890.
27. Jimbow K., "N-acetyl-4-S-C-Cysteaminylphenol as a New Type of Depigmenting Agent for the Melanoderma of Patients With Melasma", *Arch-Dermatol.* 127/10 (1528-1534) 1991.
28. Katsambas A., (et al.), "Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris: comparison with vehicle and tropical tretinoin. In: breath nach A.S., Graupe K, Singl G., Azelaic acid: a new therapeutic agent", *Acta derm Venerol (Stockh).*, 143: 35, 1989.
29. Mayer Da Silva., Gollnick., Otmar M., Gasmüller J., Parry A., Müller R., Orfanos C.E. "Effects on Azelaic Acid on Sebaceous Gland, Sebum Excretion Rate and Keratinization Pattern in Human skin", *Acta Derm Venereol (Stockh).*, 143: 20, 1989.
30. Marsden J.R., Shuster S., "The effect of azelaic acid on acne", *Br J Dermatol.* 119: 627, 1983.
31. Moncada B., Delgado C., "Alteraciones hormonales en melasma idiopático", *Dermatología Rev. Mex.*, 38 (3): 174-177, 1994.

32. Moore R.J., Wilkinson J.B., "Cosmetología de Harry", Editorial Diaz de Santos. Madrid 1990, pp. 295-306.
33. Nguyen Q.H., Bui T.P., "Azelaic acid: pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and its therapeutic role in hyperpigmentary disorders and acne", *Int-J-Dermatol.*, 34 (2): 75-84, 1995.
34. Orlow S.J., "Retinoic Acid is a Potent Inhibitor of Inducible Pigmentation in Murine and Hamster Melanoma cell Lines", *J Invest Dermatol* 94: 461-464, 1990.
35. Passi S., (et al.), "Azelaic Acid Biochemistry and Metabolism", *Acta Derm Venereol (Stockh)*, 143: 8, 1989.
36. Piquero M. K., (et al.), "Estudio Clínico doble ciego en el tratamiento del melasma entre ácido azelaico versus hidroquinona", *Med. Cut. I.L.A.*, 16: 511, 1988.
37. Quiroga I.M., Guillot C.F., "Cosmética Dermatológica Práctica", 5ª edición, Argentina 1987, pp. 20-54.
37. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios. Editorial porúa, 11ª edición actualizada, México, 1994.
38. Remington's, "Pharmaceutical Sciences", 16. th Edition, Mack Publishing Company Easton, Pennsylvania 1980, pp 948-949.

39. Romero P., Maldonado C., "Hidroquinona", Rev. Méd. del Centro Dermatológico Pascua., 1 (2): 54, 1992.
40. Sánchez N., (et al)., "A clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study", J. Am Acad Dermatol, 4: 698, 1981.
41. Sauer Gordon C., "Enfermedades de la piel", Editorial Interamericana, México 1990, pp 153-155.
42. Solorza A.J., González M.E., "Melasma y Gastritis Crónica. Correlación clínico patológica", Dermatología Rev. Mex., 32(3): 89, 1988.
43. Tópert M., (et al)., "Pharmacology and Toxicology of Azelaic Acid", Acta Derm Venerol (Stockh)., 143: 14, 1989.
44. Trease., "Tratado de farmacognosia", 12ª edición, Edit. Interamericana., México D.F. 1987. pp 556.
45. United States Pharmacopeia XXI, pp 511-512.
46. United States Pharmacopeia XXIII, pp 1572-1573
47. Vázquez M., Maldonado H., "Melasma in Men. A Clinical and Histologic Study", Int. J. Dermatol., 27: 25, 1988.

48. Verallo-Rowell V.M., (et al.), "Double-blind Comparison of Azelaic Acid and Hydroquinone in the treatment of Melasma", *Acta-Derm-Venereol-Suppl.* 69/143 (58-61) 1989.

49. Wolf R., (et al.), "Melasma: A mask of stres", *Br J Dermatol.* 125/2 (192-193) 1991.