

TRABAJOS DE REVISION

DEPARTAMENTO DE FARMACIA GALENICA

Prof. Dr. José M.^a Suñé

DETERMINACION DEL pH: III. EL pH EN RELACION CON LA PIEL *

por

S. IBÁÑEZ y J. M.^a SUÑÉ

Ars Pharm. X, 453 (1969)

6.—LA PIEL Y SU pH.

6.1.—Constitución química de la piel.

GOMEZ CAAMAÑO, en el capítulo dedicado a Cosmética de la "Enciclopedia Farmacéutica" (55), trata de la constitución de la piel y de su pH.

Señala que está constituida por prótidos, glúcidos y lípidos que reaccionan entre sí constituyendo moléculas muy complejas con gran poder de imbibición de agua.

Los prótidos que constituyen la piel tienen carácter anfótero, lo cual tiene gran interés en el mecanismo de la reactividad cutánea, pues los principales contribuyentes a la imbibición acuosa son los líquidos fisiológicos salinos, cuyo pH puede ser más o menos elevado que el de los prótidos hísticos y, según un caso u otro, se combinan los grupos aminicos con los aniones salinos o bien los carboxílicos con los cationes. Cuando el líquido fisiológico tiene un pH idéntico al punto isoeléctrico del prótido, hay un mínimo de reactividad y de imbibición.

El sentido de estas reacciones es muy importante porque pueden dar lugar a cuerpos hidrófilos y hidrófobos, con el consiguiente cambio de las propiedades fisicoquímicas de la piel y, por lo tanto, de su deterioro o conservación. Las reacciones en medio alcalino en las que el grupo carboxílico actúa sobre los cationes dan como resultado compuestos de un gran poder hidrófilo y, por consiguiente, su poder de imbibición es muy superior a la producida en medio ácido.

La capa más superficial de la piel o capa córnea, está constituida por fibrillas queratinosas que han sido sometidas a una especie de vulcanización, quedando bloqueadas las funciones hidrófilas por productos sulfurados, principalmente cistina. Debido a este bloqueo, las queratinas que forman esta capa embeben menos agua y son menos hidrófilas que los prótidos pero su hidratación es más uniforme. Esta capa queratinosa recibe las sustancias que provienen de la sangre, especialmente agua, portadora de sales en disolución. Estas sales tienen gran importancia por su acción sobre el pH cutáneo que es una de las formas de protección de la piel y, por lo tanto, del resto del organismo.

(*) Para las partes I y II del trabajo véase ARS PHARM. VIII, 477 (1967) y IX, 215 (1968).

6.2.—pH de la piel.

El pH de la piel ha interesado desde hace tiempo tanto a dermatólogos como a farmacéuticos, por un lado, como una manifestación del estudio de dicha piel y por otro, y como consecuencia, para la correcta elaboración de las pomadas y cremas y su aplicación de la manera más adecuada.

Ya en 1892 HAUSS observó que en la mayoría de casos la piel presentaba reacción ácida, lo que recogió UNNA (56).

MARCHIONINI, en una serie de trabajos (57), sostiene también que la piel normal reacciona de forma ácida aunque señalando que la piel enferma puede tener reacción alcalina. Posteriormente (58) habla del "manto ácido" de la piel y con el electrodo de quinhidrona obtiene un valor de alrededor de 5,0 (58).

Por opinión de MONCORPS (59), el pH de la piel suele estar comprendido entre 3 y 5, valores que aceptan numerosos autores entre los que se encuentra REDGROVE (60), SCHNEIDER (61) y el propio FIEDLER (42). Sin embargo, MARCHIONINI y HAUSKNECHT (58) encuentran valores experimentales comprendidos entre 4 y 6 pero advierten al mismo tiempo que por evaporación del sudor los valores descienden y se sitúan entre 3 y 5 con lo que coinciden con lo expuesto por los autores antes nombrados.

Casi simultáneamente, BLANK (62) encuentra aplicando el electrodo de vidrio, que el pH cutáneo medio se halla entre 4 y 7, lo que confirma DRAYSE (63). CZETSCH-LINDENWALD, a su vez, afirma (64) que tal pH se encuentra más bien entre 5,0 y 6,0 lo que parecen aceptar MUNZEL y AMMANN (52) que, previa consideración y discusión de los valores propuestos por numerosos investigadores se inclinan por $5,5 \pm 0,5$ para el pH de la piel referido a las zonas en que abundan las glándulas eccrinas.

HUDSON (65) coincide en líneas generales con los anteriores al afirmar que el pH de la piel normal presenta un valor entre 4 y 6, pero también hace notar que ello depende de diversos factores entre los que se cuenta el lugar y la riqueza de glándulas acinas y apocrinas ya que por ser la secreción de las últimas sólo muy débilmente ácida, las regiones de la piel en que predominen tendrán un pH más elevado que aquéllas en que escaseen y por el contrario predominen las eccrinas, de secreción bastante más ácida.

SCHMIDT (66), por su parte, utilizando electrodo de quinhidrona, obtiene valores comprendidos entre 4,5 y 6 y SCHIRREN (67), trabajando comparativamente con electrodos de vidrio y de quinhidrona, halla como valores de pH de la piel en la superficie los comprendidos entre 4,0 y 6,0.

EDWIN SIDI (68) afirma que la piel es ácida y atribuye este descubrimiento a HEUSS y UNNA. Cita como investigadores sobre esta propiedad de la piel a MARCHIONINI, SCHMIDTMAN, SHARLYTT y SHEER, MEINERI, WARDUURG, ANDERSON y a los franceses DARIER, CIVATTE, TZANCK. Como pH medio de la piel toma el valor 5,2 aunque haciendo notar que es muy variable. El valor del pH aumenta desde la superficie al interior teniendo un máximo en el estrato granuloso y lúcido (pH: 3,5), vuelve a disminuir a medida que se aproxima a la capa basal siendo el pH de la capa de Malpighi de 6,8, en la capa germinativa de 7,2 y de 7,5 en la dermis. La diferencia de pH a ambos lados de la capa granulosa forma una barrera infranqueable contra el agua y soluciones acuosas.

Según BACCAREDA-BOY (69) el pH cutáneo tiene un valor medio comprendido entre 4,2-5,6 comparable a la acidez del estómago y vagina.

TRAPOLINO (70) da como valor medio del pH de la piel 5,6-6,0.

IGINO BONADEO (71) afirma que el pH cutáneo propiamente dicho, obtenido del estrato cutáneo superficial a la dermis, es de 3,34-7,50.

GREUS (72) afirma que hay un fluido acuoso que baña la piel, cuyo pH oscila entre 5,5 y 6,7 según las personas, partes del cuerpo y tiempos diferentes.

La opinión más reciente que poseemos, la de SCHRADER (73), se inclina también por los límites 5 y 6.

El que los diferentes investigadores que se han dedicado al estudio del pH de la piel no coincidan con los valores experimentales obtenidos puede deberse, en primer lugar, al método de determinación de pH utilizado, pero el que un mismo autor tenga que dar un valor medio o unos límites mínimo y máximo hallados no depende ya de la técnica sino de factores inherentes al material objeto de ensayo.

En efecto, es sin duda fundamental la localización de la determinación, es decir, la parte del organismo sobre la que se determina, pero influyen también el sexo, la edad, incluso el estado fisiológico del individuo y, por supuesto, el estado patológico. Algunos de estos factores se consideran a continuación.

6.2.1.—Influencia del sexo.

DRAISE (74) encontró un valor medio de 4,5 en el pH de la piel del hombre y de 5,4 en la mujer lo que confirmaría veinte años más tarde GAVERN WALKER (75) al afirmar que el hombre tiene un pH para la piel ligeramente más bajo que la mujer, con un valor medio para la especie humana de 5, con oscilaciones máximas de 3,0 a 6,6.

EDWIN SIDI (68) afirma que la acidez de las axilas es menor en las mujeres por poseer más glándulas apocrinas que el hombre.

GREUS (72) después de numerosas medidas del pH de la piel en hombre y mujeres ha sacado los siguientes promedios:

Zona	pH	
	Hombres	Mujeres
Dorso de la mano	5,4	5,5
Palma de la mano	5,3	5,6
Brazo	5,2	5,3
Mejilla	5,5	5,6

Por su parte GOMEZ CAAMAÑO (55) indica que el pH de la piel en el varón adulto y sano varía entre 4,80 y 5,20 siendo en la mujer algo más elevado para alcanzar valores medios comprendidos entre 5,30 y 5,40. Es de señalar que en la mujer el pH cutáneo tiende a elevarse durante el período luteínico del ciclo siendo frecuentes los pruritos vulvares en este período, sin duda debidos o favorecidos por la modificación del pH (76).

Recientemente MARINESCU (77), basándose en las investigaciones realizadas con el electrodo de antimonio por CAPALNA (78), lo aplica a la determinación del pH de la piel. Encuentra en el hombre un valor medio de 5,6 con límites comprendidos entre 5,4 y 6,5 mientras que en la mujer el valor medio que encuentra es de 6,1 con los mismos valores límites que en el hombre.

Todo ello parece demostrar que realmente existe una influencia del sexo en el pH aunque tal vez sea más importante la influencia del estado fisiológico del individuo, en especial de la mujer.

6.2.2.—Influencia de la edad.

Según EDWIN SIDI (68) la piel en los niños es ácida, excepto en el cuero cabelludo, y a esto se debe el desarrollo de las tiñas en los niños y su desaparición al llegar a la pubertad. En esta época se produce una inversión: el pH del cuero cabelludo baja y la piel de todo el cuerpo y sobre todo de la cara se eleva por lo que aparece el acné.

La influencia de la edad del individuo la reconoce GAVERN WALKER (75), llegando a afirmar MUNZEL y AMMAN (52) que existe evidente relación entre pH y caracteres secundarios de la especie y que el valor medio del pH de la piel en la especie humana que antes de la pubertad es de 5,5 por acción de las glándulas

ecrinas, después se hace neutro e incluso débilmente alcalino. Tal disminución de la acidez en la pubertad coincide con la aparición del acné juvenil (76). Se cita como diferencia notable de pH la existente entre el cuero cabelludo del niño y el del adulto en el sentido de ser más elevado en el primero y causa fundamental del desarrollo de las tiñas (76).

6.2.3.—Influencia de la localización.

Ya CZETSCH-LINDENWALD indicaba en 1940 (64), entre otros autores, que el pH de la piel variaba en las distintas zonas del cuerpo y que si bien en general era ácido, en algunas alcanzaba valores de alcalinidad, tales los espacios interdigitales, las axilas y el pubis.

DENOEL, en la primera edición de su prestigioso "Cours de Pharmacie Galénique" (51), da un pH de 4 a 5,6 para la superficie de la piel y de 5,22 a 6,63 para el sudor ácido y, asimismo, indica el pH de las mucosas (7,2 para la nasal, 7,8-8,2 para la ocular y 8 para la vaginal antes de la pubertad y después de la menopausia pero de 4,2 a 5,9 durante el ciclo ovárico). También NOGUEIRA PRISTA (53) indica valores de pH de las mucosas nasal, ocular y vaginal.

Según EDWIN SIDÍ (68) hay distinto pH en las diversas zonas del cuerpo; en superficies lisas el pH es de 4,5, en pliegues inguinales 6, en axilas 8.

SCHRADER (73) señala que en las regiones con sudor retenido como axilas y espacios interdigitales, el pH alcanza hasta 7.

La existencia de zonas cutáneas de diferentes pH es lógico responda a una razón constitucional y así parece ser, en efecto. En la frente, espalda y cara externa de los miembros predominan las glándulas ecrinas, de secreción normalmente ácida; estas zonas presentan pH ácido. En cambio en las zonas de frotamiento o roce como axilas, espacios interdigitales y pliegues inguinales, son numerosas las glándulas apocrinas y de secreción neutra o alcalina; no es raro que estas zonas presenten pH más elevado que puede incluso llegar a ser neutro o alcalino. Sin duda coadyuva también a ello el que la evaporación del sudor es rápida en las superficies planas y difícil en las regiones de pliegues y zonas protegidas (76).

6.3.—Causas del pH de la piel.

LONNER en 1924 (79) atribuye la reacción ácida de la piel a los ácidos grasos existentes en la misma, que procederían en parte del sudor y en parte de la misma grasa de la piel.

MARCHIONINI (58), catorce años más tarde, al hablar del "manto ácido" de la piel, lo supone formado por los ácidos grasos que permanecen sobre ella al evaporarse el sudor o, en otras palabras, como impregnación de la capa córnea por los componentes ácidos del sudor ecrino.

CZETSCH-LINDENWALD (64) opina que la acidez de la piel se debe a los ácidos que quedan sobre ella al evaporarse el sudor y también, en parte, a los que se forman por desdoblamiento de la grasa de la piel. Afirma que la mezcla de ácidos existentes en la piel puede ser amortiguada y de nuevo exaltada por medio de sales.

GOODMAN (80) opina simplemente que el pH de la piel se debe a la evaporación de la secreción de las glándulas ecrinas, mientras que HERMANN y colaboradores (81) emiten la hipótesis de que además del sudor ecrino contribuye a la acidez cutánea la queratina de la capa córnea de la piel.

EDWIN SIDÍ (68), después de dar distintos valores para el pH cutáneo según su localización afirma que éstos dependen de las glándulas sudorales que son de dos tipos: ecrinas y apocrinas. Las glándulas ecrinas son muy numerosas (2 millones) y particularmente abundantes en la palma de la mano, planta de los pies y cabeza, y tienen una secreción con un pH comprendido entre 3,5 y 5,6. Las glándulas apocrinas son menos abundantes y más voluminosas estando loca-

lizadas en los pliegues de flexión teniendo una secreción alcalina: 6,2-6,9. La evaporación del sudor acrecienta la acidez y el pH puede bajar hasta 3,3 mientras que en las regiones poco aireadas aumenta la alcalinidad por formación de sales a partir de los ácidos grasos volátiles.

A. BACCAREDA-BOY (69) achaca el pH de la piel y su variación a dos factores sudor y lípidos de la piel. Contribuye a la acidez cutánea el sudor común térmico que da un pH entre 6 y 6,5, al aumentar este sudor la acidez disminuye. El sudor debido al ejercicio físico es menos ácido. La acidez del sudor se debe al ácido láctico y a las grasas volátiles. Se ha comprobado "in vitro" que el sudor pierde primero acidez por la evaporación de las grasas volátiles mientras que en un segundo tiempo la acidez aumenta por aumento de la concentración de hidrogeniones. En las regiones de grandes pliegues, en las cuales el pH es de origen apocrino, el pH es mayor e incluso alcalino, debiéndose este aumento de pH no sólo a la dificultad de evaporación sino también porque en un segundo tiempo actúan las bacterias descomponiendo el sudor y llevando a una reacción netamente alcalina. También los lípidos cutáneos tienen importancia en la acidez cutánea, estando ligada a los lípidos la receptividad de los gérmenes. Así, donde falta la secreción cutánea disminuye la presencia de ácidos grasos libres y a esto se debe que en las regiones palmaria y plantaria donde no hay secreción sebácea sea más fácil la implantación de hongos y bacterias, incluyendo además el obstáculo opuesto por el calzado a la evaporación del sudor.

Según IGINO BONADEO (71) el pH epicutáneo se debe al sudor cuyo pH varía entre 4 y 6, pudiendo llegar a valores más altos en aquellas zonas donde el sudor es apocrino, y donde está retenido.

En un interesante trabajo de revisión sobre "Preparados para la higiene e hidratación de la piel" publicado en "Recherches" (82) en 1967, se dedica un apartado a la acidez cutánea y después de sentar que antiguamente se suponía que la acidez de la piel se debía a los ácidos grasos de la película lipídica de la epidermis y a la del ácido láctico, se aducen los trabajos de VERMEER, JONG y LESTRA en los que se demuestra que la neutralización del extracto acuoso de la piel previamente desengrasada necesita la misma cantidad de sosa que la neutralización de la piel no desengrasada por lo que llegan a la conclusión, compartida por numerosos especialistas, de que los ácidos grasos libres no juegan ningún papel en la protección contra los álcalis.

También se ha sugerido que la acidez cutánea podría estar ligada a los fosfolípidos que por la acción hidrolizante de los enzimas liberan, además de ácidos grasos, ácido glicerofosfórico e incluso ácido fosfórico, pero la riqueza en fosfátidos de la capa córnea es sólo del 1,1 % en relación a los lípidos totales de la piel sana lo que no permite aceptar la hipótesis.

Algunos autores opinan que la acidez cutánea pudiera ser debida a los aminoácidos libres hidrosolubles presentes en la capa córnea, teoría que rechaza MORELLE (83) porque los aminoácidos de la superficie córnea son más bien de carácter básico que ácido. El mismo autor identifica por cromatografía-papel de extractos acuosos y orgánicos (cloroformo-metanólicos) de la piel, los aminoácidos existentes y por neutralización con sosa demuestra que el extracto orgánico es cuatro veces más ácido que los acuosos. Explica MORELLE que la reserva en sustancias acidificantes se encuentra en la fracción cloroformo-metanólica por contener esta fracción aminoácidos asociados químicamente con lípidos, es decir, asociaciones lipoprotídicas del tipo lipoaminoácido. Precisamente basándose en ello procede a la síntesis de algunos lipoaminoácidos cuyo empleo cosmético patenta (84).

6.4.—Acción protectora de la acidez cutánea.

Que la acidez cutánea es defensa contra gérmenes diversos ha sido aceptado unánimemente. Ya en 1928 SCHADE y MARCHIONINI (85) comentan la importancia del "manto ácido" de la piel para resistir a las invasiones micóticas y bacterianas.

CZETSCH-LINDENWALD (64) señala que sólo algunas zonas de la piel reaccionan de forma alcalina por lo que en ellas precisamente falta la defensa contra las infecciones locales y son medio de cultivo para hongos que determinan un olor característico. Tales zonas son los espacios interdigitales, las axilas y el pubis.

EDWIN SIDI (68) trata de la relación entre el pH y el estado patológico de la piel afirmando que en las erupciones eczematosas el pH está aumentando. Se pregunta EDWIN SIDI si es la alcalinidad la que da origen a los eczemas o más bien son éstos los causantes de la alcalinidad y responde que probablemente se dan las dos cosas a la vez. Así, al principio de unas dermatosis inflamatoria, micótica o microbiana, mientras la capa córnea está todavía indemne, la acidez es muy elevada pero la destrucción de la capa queratósica la hace rápidamente bajar. Por otra parte, ROSTR ha observado que los eczematosos, muy sensibles a los álcalis, desarrollan erupciones inmediatamente después de jabonamientos muy frecuentemente repetidos. Otros autores afirman que la acidificación de la piel puede producir dermatosis, sin embargo EDWIN SIDI sólo raramente ha comprobado estos eczemas e incluso en estos casos los ácidos que los provocaban eran débiles. Afirma EDWIN SIDI que es con respecto a los agentes vivos donde la acidez juega un papel más importante. En efecto, si bien el estafilococo se acomoda a un pH cuyo margen es muy amplio (de pH 2,6 a 10 con un óptimo 6,8-8,2), el estreptococo no puede vivir sino a un pH entre 5,5 y 8, el erisipelococo no tolera ninguna acidez. En cuanto a los dermatofitos, no se desarrollan más que en un medio cuyo pH es superior a 5 (5 a 7,1 aproximadamente). Todo lo expuesto explica el que las infecciones bacterianas y micóticas, favorecidas por una elevación del pH se produzcan con predilección al nivel de los pliegues y que sean favorecidas por la falta de evaporación del sudor.

A. BACCAREDA-BOY (69) indica que la acidez cutánea es un factor muy importante en el sistema defensivo contra los estímulos nocivos de varios gérmenes. Afirma que la alcalinidad favorece el desarrollo de las bacterias.

GAVERN WALKER (75) indica que la acción fungistática y bacteriostática del sudor puede ser debida a la frecuencia de ácidos grasos tales como el propánoico, caproico, caprílico, etc.

SCHRADER (73) opina que en la detención del crecimiento microbiano en la piel no influye el pH en sí sino las sustancias que lo determinan y, principalmente, la presencia de ácidos grasos insaturados de 5 a 12 átomos de carbono, procedentes del sudor, la protección contra los álcalis, otra interesante propiedad de la capa córnea de la piel, depende menos de la capa ácida de la epidermis que de los productos de descomposición y ácidos de la grasa de la piel pero, sobre todo, de que la piel es un cuerpo albuminoideo anfótero con acción amortiguadora.

En las fichas UTEF a que se ha aludido varias veces (76) se recuerda que la casi totalidad de gérmenes saprofitos o patógenos necesitan medio próximo de neutralidad para su proliferación siendo el pH 5 letal para la mayor parte de ellos. Al mismo tiempo señala que la acción pruriginosa está ligada a la liberación de bases del tipo de la histamina, que la acidez cutánea cuida neutralizar; si lo consigue desaparece o no aparece el prurito.

6.5.—Determinación del pH de la piel.

HUDSON (65) mide el pH de la piel por la siguiente técnica colorimétrica: Se dejan caer dos gotas de solución indicadora sobre la zona objeto de la prueba y se agita durante dos segundos. El color resultante se compara con una escala coloreada que abarca desde un pH de 4 hasta 11,5 (la solución indicadora usada es el indicador de amplio espectro de la British Drug House).

SCHIRREN (67) observa que el método de medición del pH en la superficie de la piel ha cambiado varias veces en los últimos 60 años, desde que Heuss, en 1892, comprobó por primera vez la reacción ácida de la piel. Al principio se

sirvió de soluciones poco básicas, que fueron teñidas con la tintura de tornasol, se registró el cambio de color azul a rojo y comprobó el momento de la neutralización. Como de esta forma se encontraron sólo valores aproximados, SCHARLITT y SCHEER usaron distintos indicadores con los que midieron el pH de la piel. El pH de las distintas gamas de color de cada indicador se comprobó por métodos electrométricos por lo que se trata de un procedimiento indirecto. A veces los errores eran grandes y lo eran asimismo las oscilaciones de pH por lo que, a la larga, no resultó satisfactorio el método colorimétrico.

La técnica electrométrica fue introducida para medir el pH cutáneo por SCHADE y MARCHIONINI (85) lo cual supuso una indudable mejora. Realizaron sus primeras medidas con el electrodo de hidrógeno de campana y el de quinhidrona. La utilización del electrodo de quinhidrona alcanzó gran difusión hasta el punto de que la mayor parte de ensayos posteriores se realizaron con él.

Al introducirse el electrodo de vidrio en la medida del pH, varios autores intentaron usarlo para medir el pH de la piel. La principal dificultad para aplicar el electrodo de vidrio a la medida del pH cutáneo era la fabricación de un electrodo con la membrana plana para poder ser aplicado a la piel. KLEFEHN (86) en colaboración con la empresa Schott en Jena trató de conseguir un electrodo de las características apuntadas pero tuvo que suspender los ensayos al no conseguir fabricar una membrana de vidrio adecuada en su forma y, a la vez, lo bastante resistente. BLANK (62) fue el primero que, en el año 1939, consiguió un electrodo adecuado.

Explica SCHIRREN, (loc. cit.) la formación de potencial en los electrodos de quinhidrona y vidrio y observa que el electrodo de quinhidrona sólo abarca hasta pH 8 a 8,5. Al de vidrio le achaca la dificultad de necesitar un voltímetro de válvulas que es más caro que el aparato de compensación necesario para las medidas con el electrodo de quinhidrona. SCHIRREN ha utilizado en sus trabajos un voltímetro de válvulas de la Polymetron A. G. de Zurich con un electrodo plano de vidrio. El electrodo de quinhidrona lo ha desarrollado según la idea de KORDAZKI y SCHIRREN y tiene forma de placa redonda de Pt de unos 5 mm de diámetro fundida al final de un tubo de cristal. Como electrodo de referencia usa el de calomelanos desarrollado por INGOLD.

También desarrolló INGOLD (87) un electrodo de vidrio, usado para las modificaciones comparativas, con una membrana plana que asegura que la superficie total de la membrana de vidrio está en contacto con la zona objeto de ensayo. Antes de aplicar los electrodos sobre la piel dispone, con una pipeta, exactamente una gota de agua bidestilada por centímetro cuadrado de piel. En las medidas con el electrodo de quinhidrona se mezcló la gota, antes de la medición, con polvo de quinhidrona.

Los resultados de las investigaciones de SCHIRREN demuestran que los valores del pH encontrados son iguales con el electrodo de quinhidrona que con el vidrio. Observa que para que las medidas sean correctas es necesario que la membrana de vidrio pueda contactar totalmente la capa de líquido de la región a medir. Realizó también ensayos con el electrodo de vidrio de bola comprobando que las medidas del pH no son exactas, ya que sólo un tercio de la membrana del electrodo contacta con la piel, mientras que los otros dos tercios miden el pH del aire, partículas líquidas extrañas adheridas y restos del líquido de contraste.

BACCAREDA-BOY (69) no trata directamente de la medida del pH de la piel, sino de su capacidad de neutralización a los álcalis. En ciertas circunstancias la piel se pone en contacto con sustancias más o menos marcadamente alcalinas y el contacto continuado con ella puede favorecer la instauración de una hipersensibilidad especialmente cuando ya exista una menor capacidad de neutralización de los álcalis, que puede ulteriormente disminuir. Se puede trazar una curva de la capacidad de neutralización de una piel poniendo en contacto con ella una gota de solución de sosa cáustica el 1:2.000. Para neutralizar una gota la piel humana necesita de uno a tres minutos la primera vez y de cuatro a cinco en las aplicaciones sucesivas. Se ha visto que en la mayoría de sujetos afectados

de eczema de contacto el tiempo en que ocurre esta neutralización es de siete a ocho minutos.

A. TRAPOLINO (70) indica que cualquiera que sea la "cura de belleza" de la piel debe ir precedida de una determinación del pH. Como técnica y suficientemente aproximada para la medida del pH de la piel da la siguiente: La piel se limpia bien y lava con agua bidestilada y neutra (pH 7) y se humedece ligeramente con algunas gotas de esta agua; se dejan caer a continuación 1-2 gotas del reactivo indicador y se observa la coloración que toma. Si el color natural de la piel enmascara el del indicador se toca la piel mojada con un tubo de vidrio bien limpio y de diámetro capilar, una parte del líquido asciende y su coloración aparece de esta forma bien neta.

Como indicadores utiliza solución de rojo de metilo y de azul de bromotimol al 0,01 por ciento de agua destilada, cuyo viraje corresponde a varios pH.

Para una mayor precisión conviene actuar con dos o más indicadores y observar la coloración aparecida después de algunos instantes; si por ejemplo el rojo de metilo vira al amarillo naranja mientras el azul de bromotimol toma la coloración amarillo oro, se puede asegurar que el pH de la piel examinada, si no tiene exactamente un pH 5,5, está muy próximo a este valor.

En las fichas de Dermofarmacia de UREX (76) se describe la siguiente técnica para la determinación del pH cutáneo: Sobre el brazo, después de una limpieza minuciosa con éter, agua corriente y finalmente agua destilada, se da un toque con un agitador de vidrio impregnado de solución alcohólica de azul de bromotimol al 0,02 por ciento y se compara la coloración obtenida con una escala patrón. Se repite la experiencia en otros puntos.

En otra ficha de DERMOPHEL (76) se indica que el procedimiento exacto para la medida del pH en la piel es el potenciómetro usando el electrodo de vidrio añadiendo que sólo puede realizarse en laboratorios especializados. Da otra técnica aproximada para tener una idea del pH de la piel consistente en determinar el "potencial de neutralización" o "tiempo que tarda la piel en neutralizar una solución alcalina (poder tampón de la piel)". Se utiliza una solución de NaOH N/100 en presencia de fenoltaleína. Según su poder de neutralización clasifica los tipos de piel en tres grupos: Piel de neutralización rápida (86 por ciento de las pieles sanas), pieles de neutralización media (12 por ciento de las pieles sanas) y pieles de neutralización lenta (2 por ciento de las pieles sanas), perteneciendo a este último grupo las pieles eczematosas.

MARINESCU (77) cita a I. H. BLANK (62) y DRAISE (63) que han realizado la medida del pH de la piel con el electrodo de vidrio, y a SCHMIDT (66) y MARCHIONINI (57c) que lo han medido con el electrodo de quinhidrona. Añade que la evidente superioridad de los métodos potenciométricos frente a los colorimétricos, reconocida por todos los investigadores, ha llevado a la utilización de varios electrodos de vidrio, quinhidrona y antimonio en la determinación del pH cutáneo. A los electrodos de vidrio y quinhidrona achaca MARINESCU los inconvenientes de ser frágiles, fácilmente influenciados por la temperatura ambiente y difícilmente aplicables sobre la superficie de la piel.

CAPALNA (78) ha utilizado el electrodo de antimonio para la determinación del pH cutáneo. MARINESCU (77) basándose en las investigaciones de CAPALNA ha aplicado el dispositivo soviético LPS 5 que consta de una instalación especial para medir el pH en medios biológicos de tipo electrométrico, con electrodo de antimonio que tiene, sobre el de vidrio y quinhidrona, la ventaja de adaptarse rigurosamente a la superficie de la piel, ser muy resistente y no estar influenciado por la temperatura ambiente. Concluye comparando los valores obtenidos, en la literatura especializada, con el electrodo de vidrio con las medidas que él ha obtenido utilizando electrodo de antimonio y considera que son semejantes.

El electrodo de vidrio tiene una gran resistencia, algunos cientos de megohmios, en comparación con el electrodo de antimonio cuya resistencia es prácticamente nula.

Las investigaciones recientes de electrofisiología de la piel han demostrado que la resistencia eléctrica disminuye con rapidez sobre una zona limitada donde intervienen estímulos mecánicos, eléctricos o químicos. Por esta causa el electrodo de vidrio influye en la determinación correcta del pH de la piel, mientras que el electrodo de antimonio, debido a que apenas tiene resistencia eléctrica, elimina esta posibilidad de error, asegurando determinaciones mucho más precisas.

HOPPE-SEYDLER (88) determina el pH de la piel con el electrodo de vidrio colocado en una cámara apropiada de medida y observa el pH de la piel colocando ésta en una cubeta.

6.6.—*Modificación del pH de la piel por la acción de los jabones, cremas cosméticas y pomadas: pH de la piel enferma.*

CZETSCH-LINDENWALD (64) trata ampliamente de la influencia de jabones, cremas y pomadas sobre el pH de la piel. Cita las experiencias de SCHNEIDER (83) quien afirma que por medio de los jabones duros y blandos se modifica el pH de la piel desde 4,2-4,7 hasta 6,3-6,75; una hora después del lavado se restablece casi del todo el pH primitivo y a las doce horas totalmente.

CZETSCH-LINDENWALD opina que la teoría sobre el cambio del pH ácido de la piel hacia la alcalinidad por el uso de jabones y cremas ha llegado a ser un tópico y es por lo que ha realizado unas 5.000 experiencias para dilucidar la acción del lavado con agua, jabón, lociones cosméticas, el trabajo con ácidos y lejías y la acción de las pomadas sobre el pH de la piel del brazo y manos. También ha estudiado el comportamiento de la piel del rostro. Intenta demostrar cómo y en qué tiempo la alcalinidad de la piel vuelve a desaparecer y dentro de qué tiempo vuelve a las condiciones normales en una piel sana.

Para establecer estudios comparativos elige diez zonas entre las manos y antebrazos y otras cuatro en el rostro. En una primera serie de experiencias mide el pH de trabajadores agrícolas y de laboratorios al llegar al trabajo, después del lavado matinal con jabón, después mide el pH cada hora y observa que llegaban con el dorso de la mano alcalino pero se volvía ácido a las pocas horas. La palma de la mano no había llegado a ser muy alcalina y permanecía casi invariablemente ácida en el curso de la mañana. Respecto al rostro volvía a su pH normal a las tres horas. Observó CZETSCH-LINDENWALD sólo en raros casos los valores fuertemente ácidos que encontró SCHNEIDER en sus investigaciones. Las superficies internas de la mano y brazo eran más ácidas que el dorso y retornaban mucho más rápidamente al valor normal después de alcalinizadas.

Realizó ensayos con NaOH al 1/1.000 y efectuó medidas del pH antes, después del tratamiento y después de enjuagarse durante cinco minutos con agua, con lo que llegó a establecer que con el enjuagado constante se podía disolver una parte del álcali. Después realizó una serie de ensayos con lavado de las manos y brazos con álcalis libres. De sus experiencias dedujo que la piel sana se alcaliniza relativamente poco por los lavados con álcalis. Como siempre, la superficie interior de la mano es mucho más ácida y vuelve rápidamente al valor normal. Realizó experiencias lavando con jabones y lociones militares. Los jabones desplazan los valores del pH hacia la zona alcalina, pero sólo en casos excepcionales alcanzó el pH hasta un valor 7.

Realizó otra serie de ensayos con pomadas, interesándose principalmente por las que contenían ácidos y las cremas a base de estearato que deben ocasionar, teóricamente, una alcalinización. Deduce de sus experiencias que la vaselina y lanolina no influyen mucho en la capa ácida de la piel. Las cremas-estearato desplazan un poco el pH hacia la zona alcalina y, al parecer desdoblán ácidos libres, pues la mínima alcalinización que se presenta al principio produce rápidamente en la piel un pH más ácido del que tenía antes de la experiencia. Los ácidos sólo son activos cuando están diluidos, actuando como amortiguadores que garantizan un pH ácido de la piel durante muchas horas.

Por último, estudió la influencia del lavado y afeitado sobre el pH del rostro. También aquí se produce una breve alcalinización, pero sólo en algunos casos.

FIEDLER (42) trata de la gran importancia que tiene la reacción ácida de la piel por ofrecer protección segura frente a los agentes bacterianos y a los hongos. La neutralización de la capa ácida disminuye grandemente las defensas naturales de la piel. En la piel sana es rápido el restablecimiento del pH ácido, pero cuando hay demasiadas neutralizaciones, sobre todo por lavado con jabones, se pierde una parte de la grasa de la piel.

VLEUGELS SCHUTTER (49) afirma que, muchas veces, por el tratamiento con pomadas se producen procesos irritativos que se podrían evitar. A causa del íntimo contacto de la pomada con la superficie de la piel, el pH del preparado puede desempeñar un papel importante. Menciona la acción amortiguadora que posee el ictiol y cree que a ello se debe su gran uso en Farmacia. El naftalán, muy usado antiguamente, tiene reacción alcalina, siendo, por esta causa, favorable en el tratamiento del eczema *medicans* y en procesos ulcerosos, pero no se debe prolongar su uso sino alternar con otros preparados. Según VLEUGELS, la alcalinidad de las pomadas a base de greda y jabón, usadas contra la sarna, explica las alteraciones encontradas en el enfermo, ya que se aniquila de una manera brutal la capa ácida de la piel.

HUDSON (65) cita los trabajos de BERNSTEIN (90) que ha comprobado que un minuto después del lavado con jabón, el pH de la piel es 7 y hasta los 70 minutos no se recupera el valor normal del pH 4,0. BERNSTEIN y HERMANN (91) también han demostrado que incluso tres horas después del lavado con ciertos jabones persiste este aumento del pH; cuando existen anomalías en la piel es todavía más prolongado el retorno a la normalidad tanto en el área enferma como en la zona circundante, apoyando también estas conclusiones GUILD (92) y otros autores. La vuelta al pH normal depende de hasta qué punto se haya desengrasado la piel y de la rapidez con que sean liberadas las secreciones sebáceas. Hay que tener en cuenta que la acidez de la piel aumenta con la temperatura, por lo que en verano se recupera antes el pH después del lavado; ello explica que durante el invierno se den más eczemas en las manos, pues el pH alcalino favorece su aparición; probablemente explica también este hecho la aparición del eczema *haemalis*.

Por las sustancias alcalinas se produce una coagulación de los coloides de la capa queratinosa de la piel, con lo que disminuye su estabilidad y su resistencia a la infección. Al mezclar agua con el jabón se liberan siempre álcalis con un pH resultante de 10 a 11 y esto ocurre hasta con jabones neutros o supergrasos. El uso frecuente del jabón destruye el manto ácido de la piel y predispone al desarrollo de una dermatitis de contacto.

El pH de la piel aumenta por las siguientes causas: lavado con jabón, descomposición de la capa córnea, presencia de polvo, deficiencia funcional (de las glándulas sudoríparas desintegradas) y como consecuencia de alteraciones inflamatorias.

Ciertas afecciones, tales como la dermatitis seborrética, psoriasis, tuberculosis, lesiones luéticas terciarias y úlceras indolentes tienen un pH igual a 7 o superior, mientras las inflamaciones agudas con formación de pus, el lupus eritematoso (discoide), la acrodermatitis atrophican, el lupus vulgaris y las granulaciones de los tejidos tienen un pH por debajo del de la piel normal. HUDSON (65) incluye en su trabajo un cuadro comparativo de los valores del pH en áreas normales y enfermas en varias afecciones corrientes. Cree que para obtener buenos resultados terapéuticos las pomadas deben tener un pH próximo al de la piel normal, es decir, entre 4,5 y 6,5.

Trata HUDSON de los trabajos publicados sobre la influencia del pH de la piel en el crecimiento de hongos. LEISE y JAMES (93) comprobaron que los hongos saprofitos no se desarrollaban a un pH alcalino (10,5) mientras que sí lo hacían los patógenos; resultados semejantes obtuvieron con algunas bacterias, lo que parece demostrar el valor que tiene la alteración del pH en el tratamiento de las

infecciones por hongos y bacterias. En 1947, FOLEY, HERMANN y LEE (94) demostraron que los ácidos grasos tienen mayor acción antifúngica a pH 5 que a pH mayores. En 1948, FOLEY y LEE (95) repitieron sus investigaciones y confirmaron esos descubrimientos. KARNAKY (96) realizó experiencias con *Monilia albicans* patógena en la mucosa vaginal y observó que tanto ella como otros gérmenes patógenos de la vagina son destruidos indirectamente por una ducha ácida.

Finalmente, opina HUDSON que el ajuste del pH de la piel es un proceso terapéutico útil. Indica que los intentos de disminuir el pH de la piel estimulando artificialmente el aparato sudorigeno son muy acertados. Cree posible las aplicaciones repetidas de cremas acuosas y fuertemente ácidas para mantener bajo el pH durante un tiempo suficiente para que la piel pueda volver a su pH normal.

MUNZEL y AMMANN (52) citan los trabajos de MARCHIONINI y SCHMIDT (58) según los cuales la capa ácida de la piel protege la superficie del cuerpo frente a la invasión de bacterias y hongos; comprobaron estos autores que un pH incrementado por situaciones patológicas va paralelo a un aumento del número de bacterias. Esta protección natural no debe destruirse violentamente, debiendo ajustarse la reacción de la pomada al pH de la piel. LEVINSON (97) recomienda que no se utilice en las pomadas ninguna materia prima que presente una fuerte reacción ácida o alcalina. En la piel dañada y en las mucosas la reacción ácida según CZETSCH-LINDENWALD-SCHMID LA BAUME (98) no es tan fundamental, estando de acuerdo con LAVISON (99) en que se consiguen ventajas con pomadas para heridas a un pH débilmente alcalino (7.7), ya que las propias heridas presentan con frecuencia reacción alcalina. SAUER (45) opina que en la piel intacta es favorable la reacción ácida de una pomada. En el caso de que la piel esté lesionada por una herida el pH ha de estar de acuerdo con las secreciones o con el suero sanguíneo, es decir, ha de tener un pH próximo a 7; por este motivo recomiendan algunos investigadores pomadas para heridas con reacción neutra. KOCH (100) comprueba que una alcalinización de la piel sana, mediante cremas o jabones alcalinos aísla rápidamente, ya que una piel con un pH 6 en la que se ha puesto un mililitro de NaOH N/2.000 sube a un pH 9 en 30 minutos, pero desciende pronto a pH 6.4. En el mismo sentido se expresa CZETSCH-LINDENWALD que ha realizado ensayos en la piel con jabones de tocador. DRAISE (101) ha investigado los efectos de las distintas pomadas en la piel, utilizando pomadas con un 3-25 por ciento de mercurio, 2-20 por ciento de ácido salicílico, 5 por ciento de NaOH y 15 por ciento de ácido láctico, y ha encontrado que el pH de la piel sólo se modifica por el ácido láctico. El ácido salicílico produce al principio un descenso del pH, pero rápidamente vuelve a alcanzar el valor normal.

POKORNY y colab. (22) indican que las cremas con un pH elevado irritan la dermis. El peligro de una excesiva alcalinidad es mayor en las cremas diurnas que son O/A y contienen emulgentes alcalinos; las cremas grasas nocturnas no suelen tener un pH elevado, que sólo podría ser debido al empleo de materias primas inadecuadas o a impurezas del producto durante su elaboración.

GAVERN T. WALKER (75) observa que un cambio rápido en el pH de la piel la perjudica. La alcalinidad es muy importante como lo demuestra el eczema debido a los productos jabonosos.

En las fichas de UTEF de la sección de Dermopiel (76) se lee que la elevación del pH va siempre acompañada de la aparición de fenómenos patológicos, y facilita una lista con los cambios del pH de la piel observados en las enfermedades dermatológicas más frecuentes, tales como acné, piodermatitis, eczema, sabañones, etc. Respecto a la modificación del pH de la piel por los jabones afirman que ésta se restablece lentamente seis horas después del lavado con jabón medicinal y 48 horas después del lavado con jabón de potasa. Se debe mantener la defensa ácida de la piel utilizando para la limpieza un jabón ácido que no sobrepase un pH 7 (el jabón ordinario tiene un pH de 10 a 10.5). En caso de limpieza alcalina se debe reconstruir rápidamente el manto ácido por aplicación de una crema o una leche que posea un pH ácido y con materias grasas. Respecto a las variaciones del pH cutáneo por causas patológicas se restablecerá el pH con lociones, cremas, leches o jabones ácidos.

DRUZER SCHERR (5) indica que en las cremas cosméticas y en las emulsiones líquidas además de la acción irritante de las esencias sobre la piel sensible, los mayores daños los ocasionan la alcalinidad de preparados que puede producir un eczema. Por esto aconseja que las cremas cosméticas lavables, grasas y semi-grasas tengan un pH entre 6 y 8.

MARINESCU (77) trata de la relación entre la patología de la piel y el pH exponiendo dos teorías: la primera defiende que las modificaciones del pH de la piel pueden constituir un factor que predisponga a enfermar y la segunda que las lesiones cutáneas una vez constituidas pueden provocar el cambio del pH de la superficie. Opina que la teoría más verosímil es la primera y afirma que el factor determinante de la capacidad de defensa de la piel por su reacción ácida radica en la posibilidad de amortiguar. En condiciones normales, cuando se ponen en contacto ácidos o bases con la epidermis, hay una modificación del pH, pero es sólo temporal por la capacidad amortiguadora de la piel. La epidermis funciona como un amortiguador que entre ciertos límites mantiene el pH inicial. Cuando las condiciones del ambiente son desfavorables esta capacidad fisiológica de amortiguar desaparece. BURCHSRDT (102) ha demostrado que las personas cuya piel tiene disminuida la capacidad amortiguadora de neutralizar los álcalis son sensibles a las irritaciones de varias sustancias alcalinas; ello ocurre también en la zona ácida.

MARINESCU (77) realizando las determinaciones del pH en personas con diversas afecciones cutáneas determinando el valor medio del pH en cada afección, observa que, excepto en un caso de hiperdermatitis de la parte inferior de la pierna, el pH es más elevado que en las personas sanas. El valor medio en las personas enfermas es de un pH alrededor de 7.

SCHRADER (73) afirma que la protección del pH de la piel se debe a la acción amortiguadora de los cuerpos albuminoides. Cuando en un tratamiento de la piel la concentración del álcali o del ácido excede de ciertos límites, se modifica la proteína de tal manera que desaparece su acción amortiguadora. En muchas enfermedades de la piel ésta ha perdido su acción amortiguadora en mayor o menor grado.

HOPPE-SEYDLER (88) indica que después de cada lavado con jabón los álcalis han alterado la capa ácida de la piel de forma más o menos pasajera, siendo importante comprobar cuanto tiempo tarda la piel, después de un tratamiento alcalino o lavado, en recuperar su pH normal. Añade que para la regeneración del pH de la piel debemos ayudar con aguas faciales o cosméticas.

6.7.—Actividad y pH

La actividad de un medicamento está íntimamente relacionada con el pH, ya que éste la modifica bien sea actuando sobre la propia acción medicamentosa, bien actuando sobre la estabilidad o solubilidad del principio activo.

Enumerar todos los casos en que influye el pH sobre la actividad medicamentosa de una sustancia sería muy extenso, por lo que nos limitamos a citar algunos ejemplos de los que aparecen en la bibliografía farmacéutica.

VLEUGELS SCHUTTER (49) observa la distinta actividad terapéutica entre la pomada y la crema de penicilina (la primera es penicilina en vaselina y la segunda es penicilina en una crema-emulsión). La reacción ligeramente ácida de la sal de penicilina se pone de manifiesto en la pomada pero no en la crema; por otra parte, la pequeña estabilidad de la sal de penicilina disminuye aún más el pH alcalino de la crema, por lo que se recomienda regular la crema a un pH neutro.

DENOEL (51) indica que las modificaciones del pH de una pomada como consecuencia del enranciamiento del excipiente, son perjudiciales para la estabilidad del principio activo y cita, al igual que VLEUGELS SCHUTTER, las pomadas con penicilina. Según DENOEL, el valor del pH no tiene importancia en los excipientes anhidros, pero sí la tiene, y muy grande, en las bases emulsionadas, glicerinadas y cold-creams.

LEVITT (103) indica que la determinación del pH es corriente en la proporción de emulsiones porque hay un pH óptimo para la estabilidad de la emulsión. El pH del emulgente es también de gran importancia tanto en las preparaciones medicinales como en Cosmética.

VLEUGELS SCHUTTER (49) observa que el ictiol se ha usado y se usa tanto en Farmacia por la acción amortiguadora del pH que posee.

BRUZER SCHERR (5) opina que la importancia de la determinación del pH en Cosmética se debe a que los componentes actúan a un pH determinado y a ese solamente son estables. Observa que en las cremas cosméticas los valores del pH se encuentran en la zona ácida por tener la piel este pH y por tanto estos preparados tienen acción ventajosa no sólo por la ligera acción antiséptica que poseen, sino porque la flora bacteriana se desarrolla peor en este medio ácido. Indica que no deben bajar los valores del pH de las cremas por debajo de 4-5, teniendo en cuenta que no todos los emulgentes, excipientes y conservadores son aptos para este medio ácido. Es bastante importante atenerse exactamente al pH, porque este influye sobre la estabilidad de la emulsión, en el grado de dispersión, o sea, sobre el tamaño de las partículas, como también sobre la viscosidad del sistema. La mayoría de los emulgentes actúa óptimamente en determinados valores de pH. En el intervalo ácido de pH pueden aplicarse con más ventaja materias activas, extractos de plantas, vitaminas, etc., ya que estas materias tienen mayor estabilidad en medio ácido.

CEMELI (104) indica que la determinación y conocimiento del pH en pomadas tiene interés no sólo en la actividad terapéutica de las mismas, sino también con vistas a la estabilidad de los medicamentos incorporados, PLA DELFINA (105) que el poder emulsionante de los tensioactivos aniónicos y catiónicos está estrechamente vinculado al pH de la fase acuosa; los primeros originan sistemas inestables en medio ácido y los segundos en medio alcalino. La presencia de electrolitos influye en la estabilidad de las emulsiones con emulgentes iónicos. Los emulgentes no iónicos son, en cambio, estables dentro de una zona mucho más amplia de pH (3-10) y no son influenciados por los electrolitos.

FRANQUESA GRANER (106) indica que la importancia de efectuar la determinación del pH en las pomadas deriva de los tres hechos siguientes: Muchos principios activos presentan distinta estabilidad según el pH del medio en que se hallan; la estabilidad física de muchas emulsiones es función del pH; en las pomadas, el pH condiciona, muchas veces, su eficacia terapéutica.

BIBLIOGRAFIA

- 55.—GOMEZ CAAMAÑO, J. L.: "Enciclopedia Farmacéutica", dirigida por A. del Pozo y E. Gastón de Iriarte, Ed. Científico-Médica, Barcelona 1963, T. II, pág. 1.129-1.133.
- 56.—HAUSS: *Mh. Derm.* 14, 343 (1892), de Münzel y Ammann, loc. cit. (58).
- 57.—MARCHIONINI, A., todos los de Münzel y Ammann, loc. cit. (58).
 - 57 a.—*Arch. f. Dermat.* 154, 690, (1913).
 - 57 b.—*Arch. f. Dermat.* 158, 290 (1917).
 - 57 c.—*Klin. Wschr.*, 7, 284 (1928).
 - 57 d.—*Klin. Wschr.*, 8, 924 (1929).
 - 57 e.—*Schweiz. med. Wschr.* 58, 1.055 (1928).
 - 57 f.—*Dermat. Z.*, 56, 248 (1929).
- 58.—MARCHIONINI y colab., de Fiedler, loc. cit. (47).
 - 58 a.—MARCHIONINI, A. y HUSKNECHT: *Klin. Wschr.* 17, 663 (1938).
También de Münzel y Ammann, loc. cit. (58).
 - 58 b.—MARCHIONINI, A. y col.: *Klin. Wschr.* 17, 736 (1938).
 - 58 c.—MARCHIONINI, A. y SCHMIDT: *Klin. Wschr.* 17, 773 (1938).
También de Münzel y Ammann, loc. cit. (58).
 - 58 d.—MARCHIONINI, A. y col.: *Klin. Wschr.* 17, 1.831 (1938).

- 59.—MONCORPS, C.: *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* 155, 51 (1930), de Fiedler, loc. cit. (47).
- 60.—REDGROVE: *Pharm. J.* 137, 295 (1936), de Münzel y Ammann, loc. cit. (58).
- 61.—SCHNEIDER, E.: *Med. Klinik.* 37, 429 (1941), de Fiedler, loc. cit. (47).
- 62.—BLANK, X. H.: *J. Invest. Dermatology*, 2, 6 (1939), de Marinescu, Al: *Studii Cercetari Fiziol.* 9, 423 (1964).
- 63.—DRAISE, J. H.: *J. Invest. Dermatology*, 5, 57 (1942), de Marinescu, loc. cit. (69).
- 64.—CZETSCH-LINDENWALD, H. von: *Fette u. Seifen*, 47, 401 (1940).
- 65.—HUDSON, A. L.: *Can. Med. Assoc. J.* 64, 19 (1951).
- 66.—SCHMIDT, M.: *Dermatologica (Basel)*, 104, 367 (1952), de Marinescu, loc. cit. (69).
- 67.—SCHIRREN, C. G.: *Archiv. Derm. Syphil.* 197, 73 (1953).
- 68.—SIDI EDWIN: "Tolérance et intolérance aux produits cosmétiques", Masson et Cie. Edit., Paris 1955, pág. 12-15.
- 69.—BACCAREDA-BOY, A.: "I.^o Corso di Cosmetica Farmaceutica", Ediz. Recherche, Roma 1959, pág. 20-21.
- 70.—TRAPOLINO, A.: *Rev. Ital. Ess. Prof.*, 45 (9), XXXIX (1963).
- 71.—BONADEO, IGINO: "Tratado de Cosmética Moderna", Edit. Científico-Médica, Barcelona 1963, pág. 31.
- 72.—GREUS, FRANCISCO: "Diez Lecciones sobre Dermofarmacia", Valencia 1963, pág. 11.
- 73.—SCHRADER: *Dragoco Report*, 14, 121 (1967).
- 74.—DRAISE, J. H.: *J. Pharmacol. exp. Therapeut.* 72, 12 (1941), de Münzel y Ammann, loc. cit. (58).
- 75.—GAVERN WALKER, T.: *Drug. Cosm. Ind.* 89, 585 (1961).
- 76.—UTEF, Sección Nacional de Técnicas Farmacéuticas, Valencia, Serie Dermo.
- 77.—MARINESCU, AL.: *Studii Cercetari Fiziol.* 9, 423 (1964).
- 78.—CAPALNA, S. y CAPALNA, A.: *Fiziol. norm. si Patol.* 6, 2, 119 (1960), de Marinescu, loc. cit. (84).
- 79.—LÖHNER: *Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen u. Tiere*, 202, 25 (1924), de Münzel y Ammann, loc. cit. (58).
- 80.—GOODMAN, H.: *Urd. Cutan. Rev.* 47, 470 (1943), de Hudson, loc. cit. (72).
- 81.—HERMANN, F., PRAGE, D. N. y SULZBERGER, N. B.: *J. Invest. Dermatology*, 18, 71 (1952), de Marinescu, loc. cit. (84).
- 82.—*Recherches* (16), 206 (1967).
- 83.—MORELLE, J.: *Arch. Biochim. Cosmet.* (3) 11 (1967) y (4) 11 (1967), de *Recherches*, loc. cit. (89).
- 84.—MORELLE, J.: *Pat. Franc.*, 1.431.698 y 1.411.478, de *Recherches*, loc. cit. (89).
- 85.—SCHADE, H. y MARCHIONINI, A.: *Klin. Wschr.* 7, 2 (1928), de Marinescu, loc. cit. (84), y *Münch.-med. Wsch.* 1.435 (1927), de Schirren, loc. cit. (74).
- 86.—KLEFEHN, F.: *Inaug. Diss. Freiburg* 1942, de Schirren, loc. cit. (74).
- 87.—INGOLD W.: *Chimia*, 5, 196 (1951), de Schirren, loc. cit. (74).
- 88.—HOPPE-SEYLER: *Seifen-Ole-Fette-Wachse*, 5, 135 (1967).
- 89.—SCHNEIDER, E.: *Med. Welt*, 11, 578 (1937), de Czetsch-Lindenwald, loc. cit. (71).
- 90.—BERNSTEIN, E. T.: *J. Invest. Dermat.* 9, 5 (1947), de Hudson, loc. cit. (72).
- 91.—BERNSTEIN, E. T. y HERMANN, F.: *New York State J. Med.* 42, 436 (1942), de Hudson, loc. cit. (72).
- 92.—GUILD, B. T.: *Arch. Dermat. Syph.* 51, 391 (1945), de Hudson, loc. cit. (72).
- 93.—LEISE y JAMES: *Science*, 101, 437 (1945), de Hudson, loc. cit. (72).

- 94.—FOLEY, HERMANN y LEE: *J. Invest. Dermat.* 8, 1 (1947), de Hudson, loc. cit. (72).
- 95.—FOLEY y LEE: *J. Invest. Dermat.* 10, 249 (1948), de Hudson, loc. cit. (72).
- 96.—KERNAKY: *Surg. Gynec. Obst.*, 53, 390 (1945), de Hudson, loc. cit. (72).
- 97.—LEVINSON: *Fette u. Seifen*, 45, 248 (1938), de Münzel y Ammann, loc. cit. (58).
- 98.—CZETSCH-LINDENWALD, H. von y SCHMIDT-LA BAUME: "Salben, Puder, Externa", Berlín 1950, de Münzel y Ammann, loc. cit. (58).
- 99.—DAVIDSON: *Brit. med. Bull.* 3, 3 (1945), de Münzel y Ammann, loc. cit. (58).
- 100.—KOCH: *Klin. Wschr.* 18, 889 (1939), de Münzel y Ammann, loc. cit. (58).
- 101.—DRAISE, J. H.: *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* 72, 12 (1941), de Münzel y Ammann.
- 102.—BURCHSRDT, W. y BAEMLE, W.: *Dermatologica (Basel)*, 102, 294 (1951), de Marinescu, loc. cit. (84).
- 103.—LEVITT, B.: "Oils, Detergents a. Maintenance Specialties", New York 1967, pág. 120-123.
- 104.—CEMELI, J.: *Obra cit. en (62), T. II, pág. 755.*
- 105.—PLA DELFINA, J. M.^a: *Obra cit. en (62), T. II, pág. 875.*
- 106.—FRANQUESA, R.: *Circular Farm.*, 24, 31 (1966).