

LOS ALFA HIDROXIACIDOS: SUS USOS TERAPEUTICOS EN DERMATOLOGIA

Dr.: Jorge Luis Vera Toledo*
Dra.: Len ya López Rojas**
Dra.: Zulhay Torres Yépez***

Vera T. J.L. López R. L. Torres Y. Z. **Los Alfa Hidroxiácidos: sus usos terapéuticos en Dermatología.** Derm Venez 1995; 33: 145-148

RESUMEN:

Los alfa hidroxiácidos son un grupo de moléculas derivadas de fuentes naturales con diferentes estructuras químicas.

Las diversas propiedades de los alfa hidroxiácidos permiten su aplicación terapéutica en diferentes entidades dermatológicas.

En este trabajo se realiza una revisión sobre el origen, composición, indicaciones y contraindicaciones del uso de los alfa hidroxiácidos en dermatología.

ABSTRACT:

The alfa hidroxy acid (A.H.A.) are a group of molecule of natural originating cause with different chemicals structure.

The different properties of a AHA permit their applications in many dermatological disorders.

In this revision we explain the genesis, structure, composition, properties, indication and precaution of their application in dermatology.

Desde la antigüedad se conocen y disfrutan las bondades de diferentes soluciones ácidas y fermentos en el mejoramiento del aspecto físico, resulta bien conocido por todos, los baños de Cleopatra en leche fermentada, posiblemente por los efectos conferidos por el ácido láctico contenido en los mismos; igualmente en el Imperio Romano y en las cortes europeas del siglo XVIII se utilizaban vinos fermentados que contienen ácido tartárico en la piel con fines terapéuticos⁽¹⁾. Entre 1900 y 1940 se popularizaron en Norteamérica el uso de diferentes preparaciones químicas ácidas con fines cosméticos método este practicado por dermatólogos alema-

nes en muchos casos. En 1950 Baker un cirujano plástico de Miami y Mac Kee G.⁽²⁾ preconizan el uso de fenol en secuelas de acné con buenos resultados; posteriormente, se introducen otros agentes químicos como el ácido tricloroacético (TCA), formulaciones con resorcinol, enzimas vegetales, enzimas pancreáticas, alfa hidroxiácidos (AHA)⁽³⁾ y ácido salicílico⁽¹⁾. Desde la década del 70 el Dr. Van Scott Eugene ha estudiado y aplicado los AHA y los cetoácidos (ACA) con fines terapéuticos en diferentes entidades dermatológica⁽³⁻⁴⁻

⁵⁾ Los AHA son un grupo de moléculas derivadas de fuentes naturales con diferentes estructuras químicas, donde su principal diferencia está en el número de átomos de carbono contenidas en las mismas, así por ejemplo el ácido glicólico que se obtiene de la caña de azúcar es la molécula más pequeña de todas y contiene dos

átomos de carbono (H₂C-OHCOOH); el ácido láctico con tres carbonos (CH₃-CH-OH-COOH) al convertirse en cetoácido corresponde al ácido pirúvico (CH₃-C-O-COOH) y ambos se encuentran en la naturaleza y derivan de la leche. El ácido tartárico derivado de las uvas y el ácido málico derivado de la manzana tienen cinco átomos de carbono; el ácido cítrico derivado de frutas cítricas tiene seis átomos de carbono; a partir del ácido monofenilglicólico se deriva el ácido mandélico de seis carbonos; y del ácido difenilglicólico se deriva el ácido bencílico de seis carbonos también. La capacidad de penetración a través de las diferentes capas de la epidermis se ve favorecida en el caso del ácido glicólico por su tamaño.

El motivo inicial en el uso de los AHA se basó en el tratamiento de los

* Residente de post grado de Dermatología Hospital Universitario de Caracas. U.C.V.

** Servicio de Dermatología del Hospital "Domingo Luciani".

*** Profesor asistente de la Cátedra de Dermatología, Escuela de Medicina "Luis Razetti". U.C.V.

diferentes desordenes de la queratinización, especialmente aquellos donde predomina la hiperqueratinización, donde apreciamos clínicamente e histopatológicamente un estrato córneo grueso y compacto, ya sea por una disminución de la descamación o por un aumento de la tasa de producción de los corneocitos. De manera que un producto que disminuya la cohesión, entre los corneocitos podría ser de utilidad terapéutica en diferentes entidades dermatológicas. En la unión intercelular intervienen fundamentalmente los desmosomas y el cemento intercelular el cual está constituido por glicosaminoglicanos principalmente, el cual tiene una alta capacidad de absorción de agua, a medida que se superficializan las capas de queratinocitos estas estructuras (Desmosomas y Glicosaminoglicanos) disminuyen y desaparecen, permitiendo el proceso de descamación. El agua es el lubricante intermicelar universal que confiere flexibilidad a todo el protoplasma, el extracto córneo tiene especial afección por el agua y son múltiples los factores que contribuyen a la pérdida de la misma, deshidratándola y haciéndola menos flexibles). Resultan directamente proporcionales el grado de hidratación y descamación, a medida que la piel se deshidrata la descamación disminuye, esto fue demostrado histológicamente en pacientes a los que se les realizaron biopsias de piel en verano donde la humedad ambiental es alta y en invierno donde la humedad es baja, siendo evidente la diferencia en esos dos periodos.

Los AHA disminuyen la cohesión entre los corneocitos, no causan destrucción de los corneocitos a diferencias de los agentes queratolíticos como ácidos y álcalis fuertes, o urea etc., favorecen la hidratación del estrato córneo mejorando su flexibilidad

y esto es particularmente evidente cuando se aplica en bajas concentraciones en casos con ictiosis y xerosis cutis importante.

Al comparar el efecto de los AHA contra los ACA tantos en animales de experimentación como en humanos, se observó que tienen efectos contrarios inclusive el ácido mandélico y bencílico producen compactación y engrosamiento del estrato córneo y formación de comedones después de su aplicación diaria BID por dos semanas. Los AHA disminuyen las fuerzas de atracción entre los corneocitos basados en el principio de que la fuerza de atracción entre dos cargas eléctricas opuestas es directamente proporcional a la magnitud de las cargas e inversamente proporcional al cuadrado de la distancia que la separa; y al principio de la constante dieléctrica que depende de la inductibilidad y conductividad del medio donde se encuentran las cargas. Tenemos que los AHA al hidratar aumentan el espacio intracelular y cuadruplican la disminución de los puentes iónicos no covalentes y los no iónicos como los puentes de hidrógenos. Existen puentes iónicos carboxilo -sulfato y carboxilo- fosfato, en la unión intercorneocitos se plantea que los AHA inhiben las eximas que catalizan la electronegatividad de las cargas sulfato y fosfato, disminuyendo la fuerza de cohesión entre los corneocitos.

En bajas concentraciones los AHA aplicados tópicamente disminuyen la cohesión de los corneocitos de las capas profundas del estrato córneo, mientras que en altas concentraciones penetra las capas más profundas de la epidermis siendo sus efectos menos específicos que los analizados anteriormente, y dependiendo de la concentración, vehículo, tiempo de exposición y el ph. pueden causar

epidermolisis, penetrar a la dermis papilar e inclusive profundizar en la dermis reticular y condicionar cambios dérmicos como vasodilatación, estimulación de la proliferación de fibroblastos, incremento en la producción de glicosaminoglicanos, producción de colágenos y rectificación de fibras de elastinas.

A nivel de la unidad pilosebácea: al igual que a la vitamina A ácida (retinoides) destruye el tapón córneo que obstruye el orificio del conducto facilitando el drenaje de la glándula pilosebácea, ejerciendo efecto comedolítico, además se cree que, modula la secreción de sebo, disminuye el tamaño de la glándula y la oleosidad de la piel.

Al comparar la velocidad de la epidermolisis entre los diferentes AHA, se ha demostrado que el ácido pirúvico al 100% produce epidermolisis en la piel de la cara en 30 a 60 segundos, el ácido láctico al 70% en más de 10 minutos y el ácido glicólico al 70% en 3 a 7 minutos estos parámetros deben ser tomados en cuenta cuando se desea utilizar con fines terapéuticos cualquiera de estos ácidos.

Los diferentes Alfa-Hidroxiácidos en especial el ácido glicólico se la han comparado con estos ácidos y abrasivos; para demostrar la relación tiempo-concentración-profundidad de acción, dejando un tiempo fijo 15 minutos, se demostró que: ácido glicólico, 50% profundiza hasta 0,202 mm.; el ácido glicólico 70% profundiza hasta 0,464 mm; TCA 30% profundiza hasta 0,310 mm; TCA 50% profundiza hasta 0,512 mm; constituyendo parámetros de seguridad dependiendo el objetivo que se desee. Al analizar el tiempo de acción del ácido glicólico en particular sabemos que al utilizarlo al 70% por 1

minuto se produce epidermolisis hasta el estrato córneo, 5 minutos profundiza hasta la unión dermoepidérmica y entre 10 - 15 minutos produce daño en dermis reticular.

Es importante conocer el efecto del ph en la fórmula con ácido glicólico en altas concentraciones, ya que ph muy ácido alrededor de 0.6 ejercen un efecto lítico más rápido y profundo, mientras que los ph más básicos alrededor de 2.8 son de acción muy lenta, determinándose que el ph óptimo debe estar en 2.0 que es con el que se han realizado los cálculos anteriormente expuestos de profundidad y tiempo.

INDICACIONES DERMATOLÓGICAS

1.- *Xerosis cutis, Ictiosis y condiciones análogas:* la concentración efectiva para estas entidades esta en el rango del 12% puede aplicarse convenientemente en toda la superficie corporal incluyendo cuero cabelludo, palmas y plantas.

Puede formularse en diferentes vehículos, lociones, y en gel; igualmente se puede combinar con ácido láctico a bajas concentraciones. Existen numerosas formulaciones en el mercado americano y canadiense a base de ácido láctico en concentraciones del 5 al 12% en agua / etanol / propilenglicol 4: 3: 2: respectivamente se puede preparar por galones y utilizarse en todo el cuerpo incluyendo cuero cabelludo. La combinación de ácido puede ser útil, en casos severos recomendándose la siguiente fórmula: Ac. glicólico/ Ac. láctico / Ac. málico o tartárico; 2-8% en agua/ etanol/propilenglicol 5: 2: 3.

2.- *Queratosis seborréicas, manchas de edad, y queratosis actínicas:* El tra-

tamiento de este tipo de lesiones depende de la producción de epidermolisis, la cual se logra utilizando altas concentraciones de alfa o teta ácidos aplicados exclusivamente sobre la lesión y como procedimiento de consultorio. Puede utilizarse ácido pirúvico 95-100% aplicado por 1 a 3 minutos a temperatura ambiente con pincel fino, y se neutraliza con una solución de bicarbonato al 1 % seguidamente se curetea la lesión y debido a que la epidermolisis debe haber ocurrido en la unión dermoepidérmica no debería sangrar pero si esto ocurre se puede aplicar solución de Monsel (Persulfato de hierro). También puede utilizarse con seguridad el ácido al 70% o el ácido pirúvico al 85% en solución acuosa, la técnica de aplicación es similar pero debe dejarse varios minutos antes de curetear. La reepitalización ocurre en varios días dependiendo el tamaño y la localización de la lesión, el sitio permanece eritematoso por varias semanas después del procedimiento. En algunos casos se pueden recomendar preparaciones a bajas concentraciones para uso diario domiciliario en el caso del ácido glicólico al 10% y el ácido láctico al 12% por períodos que pueden extenderse hasta doce meses o más, pudiendo combinar con hidroquinona al 2% siendo útil para desmanchar lentigos simples y pecas en antebrazos y dorso de manos.

Esta totalmente contraindicado el uso de concentraciones mayores del 15% domiciliarias por riesgo a lesiones irreversibles. En el caso específico de las queratosis actínicas la asociación AHA y 5-FU puede acortar el período de molestia y desfiguración de varias semanas a prácticamente una, el esquema recomendado es el siguiente: el paciente debe aplicarse 5-FU al 5% en crema en las lesiones bid por 5-7 días, acudiendo al con-

sultorio donde se identifican los sitios de lesión que se encuentran eritematosos procediendo a la aplicación de ácido glicólico al 70% o pirúvico al 50% en propilenglicol: etanol/2:8 y al cabo de 2 a 5 minutos cuando la lesión blanquee se limpia con una gasa empapada con solución de 5-FU al 5% (la misma que se usa E.V.) que al ser alcalina neutraliza el ácido y calma la sensación de que madura al paciente³⁻⁴.

Otra alternativa es preparar la siguiente fórmula: 5-FU al 0,5-1,0% disuelto en ácido glicólico o pirúvico al 30% en etanol / propilenglicol 8:2 se aplica en consultorio en cada lesión sin neutralizar por varios días siendo mejor tolerado en muchos casos. Se ha confirmado histológicamente la erradicación completa de las lesiones después de 3 a 4 meses de haber realizado el tratamiento. Ambos esquemas parecen ser mejor tolerados que el uso único de 5-FU⁽³⁻⁴⁻⁵⁾.

3.- *Verrugas vulgares:* se deben cumplir 2 objetivos en el tratamiento de las verrugas vulgares: a.- destruir el tejido necesario, para la supervivencia del virus; b.- interrumpir la replicación viral; ambos se pueden lograr combinando AHA con 5-FU siendo curativos. El tratamiento de consultorio consiste en la aplicación sobre la verruga de una solución de 5-FU al 12% diluido en una solución de ácido pirúvico al 30% en propilenglicol/etanol; 2:8 se protege la piel alrededor de la lesión y se aplican 2 ó 3 pinceladas hasta que el paciente refiera sensación de quemadura, cubriéndose sin neutralizar por 2 horas al cabo del cual se levanta la cura y se lava con abundante agua y jabón, si la penetración fue adecuada habrá eritema y la lesión se caerá en los días subsiguientes, si esto no ocurre se puede repetir en 2 ó 3 semanas. También se puede

intentar el tratamiento domiciliario con 5-FU al 0,5% en ácido pirúvico/ etanol anhidro 1: 1 aplicándolo varias veces al día dependiendo la localización por ejemplo cara 1 ó 2, veces y palmas o plantas 6 veces al día por 48 horas presentándose eritema y destrucción de la lesión al cabo de una semana, si no ocurre debe repetirse a la semana con mayor número de aplicaciones, con estos esquemas se reportan tasas de curación del 100%.

4.- *Acné*: La propiedad de disminución la cohesión de los corneocitos explica su utilidad en la terapéutica del acné, el uso de ácido glicólico entre 5 a 10% en diferentes vehículos, fundamentalmente lociones y gel son bien toleradas. La aplicación de peeling con altas concentraciones como procedimiento de consultorio resulta efectivo en el tratamiento del acné. La técnica consiste en limpieza con agua y jabón, secar y aplicar con torunda de algodón y mano enguantada en caso de trabajar con solución o con pincel en caso de trabajar con gel, una capa uniforme del ácido que puede variar entre 30 y 70%, usualmente las lesiones inflamatorias y postulosas son las primeras en blanquear e inclusive algunas pústulas pueden drenar espontáneamente, puede neutralizarse en el momento de evidenciarse eritemas sin esperar el blanqueamiento utilizando agua helada abundante y algunos recomiendan soluciones de bicarbonato entre 1 y 5%. Es importante el lavado con abundante agua ya que el ácido puede acumularse en los conductos pilosebáceos y causar una epiteliolisis del conducto folicular con eritema perifolicular que puede durar varias semanas, el

procedimiento se puede repetir en forma semanal o cada 15 días, y se recomienda que el paciente tome tetraciclinas que minimizan los brotes severos de acné descritos en algunos casos. Siempre se tendrá precaución con los ojos. Las áreas malares y del mentón son especialmente sensibles a irritarse. Se presenta eritema durante las primeras horas después del procedimiento y va seguido de descamación en los días siguientes. En caso de blanqueamiento se debe neutralizar con abundante agua helada y colocar un esteroide tópico. En los siguientes 3 días después del peeling el paciente sólo utilizará agua y jabón bid con protector solar durante el día, reiniciando tratamiento con glicólico en baja concentración al cuarto día.

5.- *Fotoenvejecimiento*: Las aplicaciones de ácido glicólico o pirúvico en altas concentraciones cada dos a cuatro semanas en la piel de la cara, con la aplicación intercurrente de formulaciones de ácido glicólico entre 5 al 10% OD o bid en la casa ha demostrado ser una forma terapéutica, efectiva para el fotoenvejecimiento. La técnica de aplicación es semejante a la explicada en los casos de acné. Debe tenerse en cuenta que las respuestas se evidencian más rápidamente en las mujeres más jóvenes, igualmente es más lenta en el hombre que en la mujer. Los vapores del ácido pirúvico pueden causar irritación de las mucosas del tracto respiratorio superior. Nunca debe llegarse al blanqueo. Se plantea que inmediatamente después de la aplicación del AHA en altas concentraciones se produce un edema importante en la dermis papilar y en la epidermis, y que posteriormen-

te en estos sitios hay la formación de colágeno lo que explica los efectos a largo plazo. No se recomienda la limpieza con alcohol 70% ni con acetona ya que se profundiza el peeling.

CONCLUSION

Los AHA representan una herramienta terapéutica de gran utilidad práctica para el médico, que debe estar consciente de todas las ventajas y posibles complicaciones que pueden presentarse durante su aplicación, en esta revisión hemos analizado los principios tópicos relacionados con su diferentes usos en dermatología.

REFERENCIAS

- 1.- Mui, L.S.: Superficial Chemical peeling. *Cosmetics Surgical Procedures*. Chapter 37, 1992; 2da. ed. 463-478.
- 2.- Mac Kee, G.M.; Karp, F.L.: The treatment of postacne stars, with pheonol. *Br. J. Dermatol.* 1952. 64: 456-459.
- 3.- Van Scott, E., Yu, R.J.: Alpha Hydroxy acida procedures for uses in clínica; practice. *Cutis* 1989; 43: 222-228.
- 4.- Van Scott, E.; Yu, R.J.: Alpina Hydroxy acida therapeutics potentials. *Canadian. Dermatol.* 1989; (5): 108-112.
- 5.- Van Scott, E.; Yu, R.J.: Hyperkeratinization corneocyte, cohesion and alpha hydroxy acids. *J. Am. Acadd. Dermatol.* 1984; 11: 867-879.
- 6.- Hernández Pérez, E. Ortiz, Z.C.: Peeling Químicos Act. *Terap. Dermatol.* 1994,17: 51-57.
- 7.- Stegman, S.J., et. al.: Cosmetic Deermatologic Surgery. *Arch. Dermatol.* 1982; 118:1013-1016.
- 8.- Hermitte, R. Alpha Hydroxyacids. *Cosmetics and Toiletries.* 1992; 107: 62-65.