



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**CREMAS DE HIDROQUINONA
BLANQUEANTES DE LA PIEL**

Autor: Víctor Pablo Ruipérez Ferreiro

Fecha: Julio de 2020

Tutor: Juan José Torrado Durán

1 RESUMEN

Los melanocitos son las células encargadas de sintetizar, almacenar y transferir la melanina a las células vecinas, con el fin de proteger su material genético de los efectos dañinos de la radiación UV.

Sin embargo, si se produce una exacerbación local en la síntesis de melanina, se pueden desarrollar una serie de desórdenes hiperpigmentarios, con una carga psicológica y emocional, que incide negativamente sobre la calidad de vida del paciente.

Una de las principales vías del tratamiento de estas patologías se basa en el empleo del principio activo: hidroquinona. Esta molécula se caracteriza por presentar numerosos problemas de estabilidad y algunas reacciones adversas, que pueden desembocar en un fracaso terapéutico. Por ello, las formulaciones de hidroquinona deben intentar compensar ambos inconvenientes, mediante el uso de excipientes y otros principios activos con efectos sinérgicos.

Palabras clave: emulsión despigmentante, hidroquinona, hiperpigmentación de la piel, melanina y tratamiento del melasma.

2 INTRODUCCIÓN

La piel, también conocida como membrana cutánea, es un órgano de estructura compleja, dinámica, espesor variable y capaz de responder a estímulos ambientales [1]. Este órgano está compuesto por dos tejidos distintos, la epidermis y la dermis. Por debajo de la dermis y, a pesar de no formar parte de la piel, se encuentra la hipodermis cuyo cometido está íntimamente relacionado con este órgano [2].

La membrana cutánea presenta dos funciones principales: actuar como barrera física y proporcionar información sobre el medio externo [3]. Como estructura sensorial, es capaz de percibir y transmitir los siguientes estímulos: el tacto, el dolor, la presión y la temperatura [2,3]. De forma complementaria, la piel actúa protegiendo al organismo frente a la radiación ultravioleta (UV), los daños mecánicos, los patógenos y las toxinas. Por último, participa en el proceso de termorregulación, en el de síntesis y secreción de vitamina D y evita la pérdida de agua [1,3].

2.1 ESTRUCTURAS DE LA PIEL

A nivel estructural (*Figura 1*), la piel se compone de dos tejidos distintos, la epidermis y la dermis. Entre ambos tejidos se encuentra la membrana o lámina basal, capa adherente que permite la fijación de la epidermis y, a su vez, permite el paso de nutrientes desde la dermis a la epidermis. Por debajo de la dermis se encuentra la hipodermis y por último, se encuentran los anejos cutáneos, estructuras especiales localizadas en la piel: las glándulas cutáneas y los folículos capilares [1,4].

La epidermis es la capa superficial de la piel y se caracteriza por ser avascular, dinámica y altamente queratinizada [1,4]. Histológicamente se pueden diferenciar cinco estratos distintos, siendo el más profundo el estrato basal o germinativo, seguido del estrato espinoso,

el estrato granuloso y el estrato lúcido, hasta alcanzar el estrato córneo, el más superficial. Esta clasificación se realiza mediante la observación del grado de maduración y diferenciación de los queratinocitos que migran de forma aleatoria y no sincronizada desde el estrato basal hasta la superficie [4,5].

Los queratinocitos representan la mayor parte de células de la epidermis, no obstante, distribuidas de forma laxa y generalmente en los estratos más profundos se encuentran otros tres tipos celulares: los melanocitos, las células de Merkel y las células de Langerhans [3,4]. Siendo los melanocitos las células con mayor relevancia para este estudio y los queratinocitos en un plano secundario.

2.2 MELANOCITOS

Los melanocitos representan entre el 5% y el 10% de las células epidérmicas. Se encuentran dispersos en los distintos estratos epidérmicos e incluso en la matriz del folículo piloso, pero abundan principalmente en el estrato basal, protegiendo los núcleos de las células germinales mediante la realización de su función principal, la melanogénesis [2,6,7].

La melanogénesis es el proceso por el cual se sintetiza y almacena la melanina en gránulos, denominados melanosomas. Posteriormente, los melanosomas son transportados a través de las prolongaciones del melanocito, para finalmente ser transferidos a los queratinocitos vecinos. Curiosamente, este movimiento de orgánulos de una célula a otra es el único ejemplo que se ha observado hasta la fecha. El mecanismo exacto aún se desconoce, pero se han propuesto cuatro modelos, no necesariamente excluyentes entre sí: el modelo de citofagocitosis, el modelo de fusión, el modelo de transferencia a través de vesículas y el modelo de exocitosis [6-8].

El bronceado de la piel se obtiene como consecuencia de la migración de los queratinocitos, impregnados con melanina, a lo largo de los distintos estratos epidérmicos hasta alcanzar la capa superficial [5].

2.2.1 MELANINA

La melanina es un biopolímero de estructura compleja, sintetizado en los melanocitos gracias a la melanogénesis. El fin de este pigmento es proteger el material genético de aquellas células expuestas a la radiación UV y, como consecuencia complementaria, se desarrolla el bronceado de la piel.

TIPOS DE MELANINA

El término melanina hace referencia a un grupo heterogéneo de pigmentos presentes en las bacterias, los hongos, las plantas y los animales [9]. En el caso de los animales y concretamente en el ser humano, se observan dos pigmentos distintos:

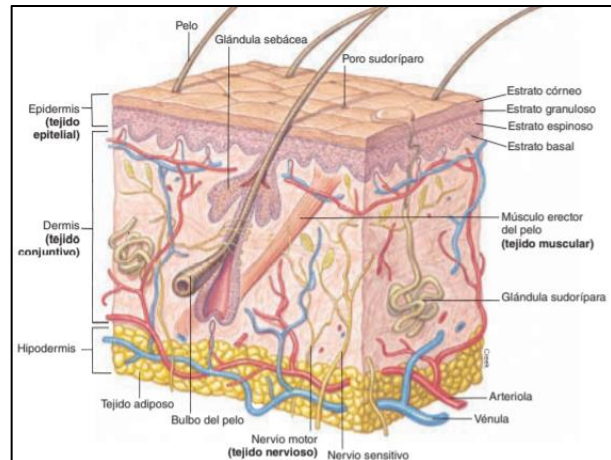


Figura 1. Esquema de la piel [1]

- Eumelanina, estructuralmente carece de azufre y es el pigmento predominante en pieles oscuras. Además, se caracteriza por presentar una elevada actividad antioxidante y fotoprotectora [10,11].
- Feomelanina, estructuralmente presenta azufre y es predominante en pieles claras. El poder fotoprotector que presenta es menor y se ha llegado a asociar con la fotosensibilización de pieles, como consecuencia de la formación de ROS [10,11].

A pesar de tratarse de dos pigmentos estructuralmente bien diferenciados y características distintas, generalmente se encuentran formando polímeros a partir de múltiples monómeros que se combinan, entrecruzan y establecen interacciones moleculares entre sí [8].

SÍNTESIS DE MELANINA

La melanogénesis es una ruta biosintética con control genético y hormonal, cuyo producto de síntesis final también está determinado por la incorporación no enzimática de cisteína. La ruta biosintética comienza con la síntesis de proopiomelanocortina (POMC), proteína que actúa como precursor de otros péptidos entre los que se encuentra la hormona adrenocorticotropina (ACTH) y el alfa hormona estimuladora de melanocitos (α -MSH). Por lo tanto, la producción de melanina se encuentra regulado a nivel sistémico, pero también a nivel local, ya que los queratinocitos, ante una exposición a la radiación UV, son capaces de expresar POMC (con acción local mediante una señalización paracrina) [11,12].

Ambas hormonas son ligandos endógenos del receptor 1 de melanocortina (MC1R). Este receptor se localiza en la membrana de los melanocitos. Una vez se une el ligando al receptor, se activa la cascada de señalización, comenzando por la activación de la proteína G asociada al receptor, que activa a la enzima adenilato ciclasa, incrementando así la concentración de AMPc intracelular y con ello la síntesis de melanina [12,13].

La ruta biosintética de eumelanina y feomelanina tiene un origen común, la biotransformación de L-tirosina a L-DOPAquinona (DQ), gracias a la acción enzimática de la enzima tirosinasa. A continuación, la ruta diverge en la síntesis de eumelanina o feomelanina, en función de la adición no enzimática de L-cisteína a la DQ. En caso de darse esta adición y posteriores transformaciones y polimerizaciones, se obtiene la feomelanina [8,11,14].

Por el contrario, si se produce una ciclación intramolecular, oxidación y posteriores transformaciones, se obtienen los precursores de la eumelanina: 5,6-dihidroxi-indol (DHI) y el ácido 5,6-dihidroxi-indol-2-carboxílico (DHICA) y las quinonas correspondientes que, tras una polimerización, se obtiene el producto final. En el proceso de síntesis de eumelanina participan otras dos enzimas importantes, la enzima relacionada con la tirosinasa 1 (TRP-1 / DHICA oxidasa) y 2 (TRP-2 / DOPAcromo tautomerasa) [8,14].

MECANISMO DE ACCIÓN

En el ser humano, la melanina presenta dos mecanismos de acción complementarios entre sí, por un lado, es capaz de absorber radiación UV; por otro lado, actúa como quelante de metales [6,8].

A. ABSORCIÓN DE LA RADIACIÓN UV

La melanina es capaz de transformar aproximadamente el 90% de la radiación UV en radiación infrarroja (IR), de forma prácticamente inmediata. Esta propiedad está íntimamente relacionada con la estructura polimérica densa y reticulada. Asimismo, se ha observado que presenta un alto índice de refracción (próximo a 2) pero las propiedades ópticas en relación con la estructura molecular aún están en fase de estudio.

Ahora bien, dentro de la radiación UV, en función de la longitud de onda, se puede hacer una subclasificación en radiación ultravioleta A, B y C, de mayor a menor longitud de onda. De esta forma, cada tipo de radiación UV ejerce un efecto distinto sobre la piel:

- UVA ($\lambda= 320-380$ nm): es responsable de la pigmentación inmediata de la piel, como consecuencia de la oxidación de la melanina.
- UVB ($\lambda= 280-320$ nm): pigmentación retardada, al estimular la síntesis de melanina entre otros efectos.
- UVC ($\lambda= 200-280$ nm): es retenida a nivel atmosférico, gracias a la capa de ozono.

B. QUELACIÓN DE METALES

La melanina es capaz de actuar como quelante de metales gracias a los grupos hidroxilo y al ácido carboxílicos. Puede secuestrar multitud de iones como el Na^+ , Ca^{2+} , Zn^{2+} , etc. Sin embargo, destaca la quelación del ion Cu^{2+} y Fe^{3+} , ya que así se evita la reacción de Fenton (Figura 2) y la consecuente formación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Finalmente, también se ha observado la propiedad de secuestrar metales tóxicos como el Hb, Pb, Cr o Mn.

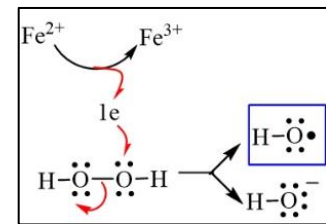


Figura 2. Reacción de Fenton.

2.2.2 **COLORACIÓN DE LA PIEL**

La melanina es uno de los principales factores pigmentantes de la piel, influyendo tanto la cantidad del pigmento como la proporción de eumelanina/feomelanina [2]. Así pues, es característico que el número de melanocitos se mantiene constante entre personas de distinto color de piel. Sin embargo, sí varía la proporción de melaninas, la actividad de los melanocitos y el tamaño de los melanosomas [8]:

- Las personas de piel negra presentan melanosomas grandes, con melanocitos distribuidos por todas las capas de la piel y realizando una producción de melanina permanente, independientemente de la radiación UV. Predomina la eumelanina.
- Las personas de piel blanca presentan melanocitos de menor tamaño, con melanocitos distribuidos principalmente en el estrato basal y realizando una producción de melanina en función de la exposición a la radiación UV. Predomina la feomelanina.

Por otro lado, en la coloración de la piel también influye la cantidad depositada en el estrato córneo y tejido subcutáneo de carotenos (color amarillo-anaranjado) y la oxigenación de la hemoglobina, si es alta se manifiestan colores rosáceos y si es baja aparecen tonos azulados (cianosis) [2].

FOTOTIPOS DE LA PIEL

La clasificación de Fitzpatrick (*Tabla 1*) permite clasificar la piel en seis tipos distintos, en función del color y la respuesta a la radiación UV. Esta clasificación se encuentra ampliamente internacionalizada y es útil a la hora de estudiar la piel, ya que algunas patologías se encuentran directamente relacionadas con el fototipo que presenta el paciente [15,16].

TIPOS DE PIEL	CARACTERÍSTICAS	RESPUESTA A LA RADIACIÓN UV
Fototipo I	Piel blanca, ojos azules/verdes y pelo rubio/pelirrojo, son frecuentes las pecas.	Piel muy sensible a la luz solar, se quema siempre y nunca se broncea.
Fototipo II	Piel blanca, ojos azules y son frecuentes las pecas.	Piel sensible a la luz, se quema con frecuencia y se broncea ligeramente.
Fototipo III	Piel ligeramente oscura. Por ejemplo, la raza caucásica.	Piel con sensibilidad media-alta y obtienen un bronceado posterior a quemaduras iniciales.
Fototipo IV	Piel morena o ligeramente amarronada, con pelo y ojos oscuros. Por ejemplo, razas mediterráneas, mongólicas y orientales.	Piel con baja sensibilidad, se broncea con facilidad y son poco frecuente las quemaduras.
Fototipo V	Piel amarronada. Por ejemplo, raza árabe e hispana.	Piel que se broncea con facilidad y muy rara vez llega a quemarse.
Fototipo VI	Piel marrón oscura o negra.	Piel muy pigmentada y nunca se quema.

Tabla 1. Clasificación de Fitzpatrick [modificada 15,16].

3 OBJETIVOS

Los objetivos de este estudio son:

- Comprender la función de los melanocitos en la piel.
- Estudiar la melanina a partir de su clasificación, la ruta biosintética, mecanismo de acción y su efecto pigmentante.
- Conocer los aspectos generales de las enfermedades hiperpigmentantes de la piel que pueden ser tratadas con cremas de hidroquinona.
- Definir y profundizar en el estudio de la hidroquinona como principio activo.
- Abarcar el estudio de las emulsiones de hidroquinona desde el punto de vista de la composición.

4 MATERIALES Y MÉTODOS

El proyecto ha sido realizado mediante búsquedas bibliográficas en diversas bases de datos online, destacando PubMed, Elsevier, el catálogo Cisne de la UCM, la biblioteca virtual UNIR, base de datos del CIMA, Vademecum y Google Scholar. Las búsquedas se realizaron bajo términos como “Fisiología de la piel”, “Eumelanin and pheomelanin”, “hidroquinona”, “hydroquinone and melasma”, “hydroquinone stability”, “sustancias despigmentantes de la piel” y “emulsiones de hidroquinona”.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La hiperpigmentación de la piel hace referencia al oscurecimiento de determinadas áreas de este órgano, como consecuencia de un incremento en la producción melanina y depósito en los queratinocitos [17]. Dentro de este desorden pigmentario, se pueden

diferenciar las efélides (pecas), los lentigos y lentigos seniles, el melasma o cloasma y la hiperpigmentación postinflamatoria [18]. Son patologías con una carga psicológica y emocional importante para el paciente, principalmente en aquellas culturas que toman como signo de belleza una piel uniforme y sin manchas [19].

Debido al impacto negativo en la calidad de vida del paciente, el dermatólogo debe establecer una correcta terapia, destacando el tratamiento con cremas de hidroquinona [19].



Figura 3. Melasma [20].



Figura 4. Lentigo [21].



Figura 5. Efélides [22].



Figura 6. Hiperpigmentación postinflamatoria [23].



Figura 7. Ocronosis [24].

A. MELASMA

El melasma (*Figura 3*) consiste en una hiperpigmentación simétrica de áreas de la piel expuestas a la radiación solar (destacando la cara) y es de naturaleza crónica. Esta enfermedad afecta principalmente a las mujeres jóvenes y especialmente a aquellas de tez oscura (fototipos III-VI, según la clasificación de Fitzpatrick) [25,26]. A pesar de darse mayoritariamente en el sexo femenino, existen casos diagnosticados en hombres, generalmente asociados a niveles circulantes alterados de las hormonas luteinizante y testosterona, incrementados y reducidos respectivamente [27].

Por otro lado, a nivel etiológico, además de la radiación UV, se ha relacionado su incidencia con factores genéticos, alteraciones hormonales como el embarazo (denominado cloasma) o manejo de tratamientos hormonales, así como el uso de anticonceptivos orales.

Por último, en el melasma es característico que, acompañado de una sobreestimulación en la ruta de la melanogénesis, se encuentra un incremento en el número de melanocitos y las dendritas que emanan de estas células para impregnar a las células vecinas con melanina [27].

B. LENTIGOS

Los lentigos (*Figura 4*) son máculas pigmentadas de diversa etiología, pero cuyo tamaño oscila entre 1 y 5 mm, aunque pueden llegar hasta 1 cm de diámetro. Existen distintos tipos de lentigos, que pueden clasificarse en función de diversas características, como por ejemplo [27]:

- ¿Cuándo aparece? Ya que pueden estar presentes desde el nacimiento o aparecer a medida que transcurre el tiempo.
- ¿Es dependiente de la radiación UV? La etiología puede ser una exposición a la radiación UV o bien no tener relación alguna.
- ¿Dónde se localiza? Ya que puede hallarse en la piel o en mucosas. Este es un factor importante a su vez, porque influye directamente sobre la vida del paciente ya que puede presentarse en la cara, áreas cubiertas por la ropa o incluso en zonas genitales incluso.

C. EFÉLIDES

Las efélides (*Figura 5*), también conocidas como pecas, son máculas de color marrón, de pequeño tamaño (2-4 mm), pigmentación homogénea y los bordes pueden ser irregulares. Son relativamente frecuentes en individuos de pieles claras, apareciendo en áreas expuestas a la radiación UV, como la cara, manos o brazos.

Las pecas se han relacionado con factores genéticos hereditarios de carácter dominante, por lo que suelen aparecer durante la infancia y, debido a que están íntimamente relacionadas con la radiación UV, en los meses de verano se hacen más evidentes [27].

D. HIPERPIGMENTACIÓN POSTINFLAMATORIA

La hiperpigmentación (*Figura 6*) postinflamatoria se caracteriza porque la piel se oscurece tras un evento inflamatorio en la piel. La etiología puede ser diversa, como por ejemplo, una reacción inmunitaria de tipo humoral (dependiente de anticuerpos), citotoxicidad celular, exantema viral, dermatitis de contacto, proceso ecematoso, etc.

Las lesiones suelen desaparecer pasado unos meses, aunque en pacientes de tez oscura puede prolongarse el periodo de recuperación y se ha observado que el tratamiento con hidroquinona no tiene por qué ser el más indicado [27].

E. OCRONOSIS EXÓGENA

La ocronosis (*Figura 7*) exógena es una enfermedad de la piel relacionada con la aplicación tópica y de forma prolongada de cremas despigmentantes con hidroquinona como principio activo. Este efecto adverso se caracteriza por una pigmentación de la piel, adquiriendo un tono azul-negro. En un principio se pensó que solo afectaba a pieles oscuras, pero recientemente se ha observado su aparición en personas de piel clara [28].

5.1 **HIDROQUINONA**

Hoy en día la hidroquinona se encuentra catalogada como una sustancia farmacológicamente activa, de acuerdo con la definición de medicamento de uso humano detallada en el artículo 2.a. del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 julio [29,30].

En el año 2001 la Unión Europea decidió incluir esta sustancia en el Anexo II de sustancias prohibidas en productos cosméticos, con número de referencia 1339. Esta decisión fue tomada debido a sus efectos secundarios, especialmente notorios cuando se emplea sin

supervisión médica y durante prolongados periodos de tiempo [30,31]. Sin embargo, en la entrada 14 del Anexo III se cita una excepción, en donde puede encontrarse presente en sistemas de uñas artificiales a una concentración máxima de 0,02% tras la mezcla y siempre bajo el uso por parte de un profesional [32]. Por último, de forma complementaria a la inclusión de la hidroquinona en esta lista, se prohíbe en cualquier producto cosmético la reivindicación “este producto de cuidado de la piel no contiene hidroquinona”, ya que en ningún caso está permitida su incorporación a la fórmula cosmética [33].

Estructuralmente es un 1,4-dihidroxibenceno y con respecto a las características fisicoquímicas cabe mencionar que presenta un peso molecular de 101,1 g/mol, su punto de fusión es de 170°C, presentándose en forma de cristales aciculares incoloros y fácilmente pulverizables en mortero y, además, es soluble en agua, alcohol y éter [34,35].

Por otro lado, la hidroquinona presenta una gran facilidad para ser oxidada, influyendo en este proceso el material de acondicionamiento, pero principalmente el oxígeno del aire, la luz, la temperatura, iones metálicos y/o medios alcalinos [34,36]. Esta alta inestabilidad frente a la oxidación presenta como consecuencias numerosas complicaciones a la hora elaborar la formulación, ya que requiere de la adición de antioxidantes y un pH ácido en el producto final [25,26]. Así pues, en caso de no cumplir estos requisitos, a medida que pasen las horas tras la formulación, esta irá adquiriendo un color pardo cada vez más oscuro, como consecuencia de la oxidación de la hidroquinona [35,36].

El resultado de una incorrecta formulación, además de la pérdida de actividad farmacológica y el consecuente fracaso terapéutico, sería un incremento en el riesgo de reacciones adversas cuando se aplique la formulación sobre la piel debido a un incremento en la concentración de productos secundarios originados tras la oxidación, como la presencia de p-benzoquinona (compuesto cancerígeno) [35-37].

5.1.1 MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de la hidroquinona se basa en la inhibición de la enzima tirosinasa, impidiendo la biotransformación de la tirosina en DOPA, bloqueando así el proceso de síntesis de melanina. El resultado es una alteración estructural de los melanosomas, ocasionando un descenso en la producción de este orgánulo y/o un incremento en su degradación. Por otro lado, también se ha observado que es capaz de inducir efectos necróticos sobre el melanocito a través de un daño intracelular directo [34,38].

Sin embargo, el mecanismo de acción molecular de la hidroquinona aún no se ha definido con precisión, existiendo varias líneas de investigación.

A. INHIBICIÓN DE LA TIROSINASA

La tirosinasa es una metaloenzima tetramérica de 120 kDa [39], que se caracteriza por presentar en su centro activo (*Figura 8*) dos iones de cobre (Cu^{2+}) coordinados con seis aminoácidos de histidina, realizando dos reacciones consecutivas en presencia de oxígeno molecular [40]:

1. Hidroxilación de la tirosina (monofenol), obteniendo un o-difenol.
2. Oxidación del o-difenol, obteniendo la L-DOPAquinona (o-quinona).

La hidroquinona actúa por medio de una inhibición competitiva reversible por el centro activo de la enzima (figura 9), pero sin inducir cambios conformacionales [25,39].

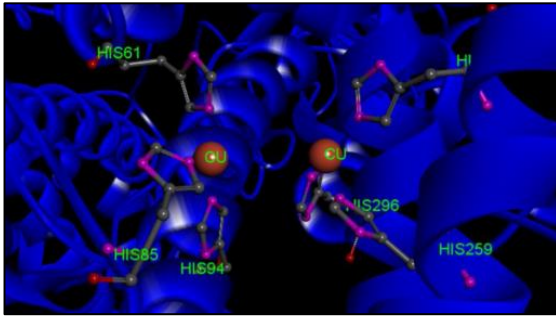


Figura 8. Centro activo de la tirosinasa [30].

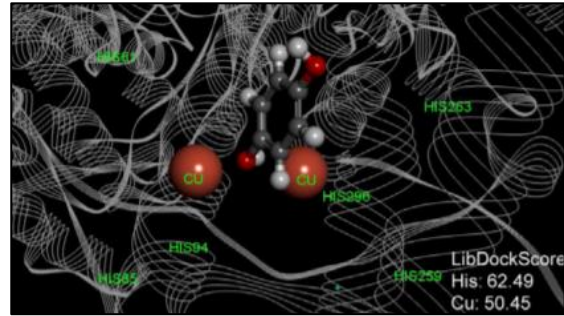


Figura 9. Interacción de la HQ con el centro activo [30].

B. DAÑO INTRACELULAR DIRECTO

La hidroquinona no es un sustrato primario de la enzima tirosinasa debido a que, en lugar de presentar los grupos hidroxilo en orto (estructura catecol), los presenta en para. No obstante, in vitro se observó un incremento en la concentración de 1,4-benzoquinona, responsable del daño intracelular directo por medio de un mecanismo radicalario.

Algunos estudios apuntan hacia una oxidación de la hidroquinona por medio de una reacción redox de oxidación entre las o-quinonas (sintetizadas tras la acción de la tirosinasa) y la hidroquinona [41].

5.1.2 CONTRAINDICACIONES

El uso de hidroquinona se encuentra contraindicado en el embarazo y lactancia, debido a falta de estudios de seguridad. Por otro lado, tampoco se debe utilizar en pacientes menores de 12 años, debido a falta de estudios de seguridad y eficacia, o cuando el paciente presente hipersensibilidad a la hidroquinona o a algún excipiente de la formulación.

Además, no debe aplicarse el medicamento en mucosas y pieles no intactas, como por ejemplo piel eczematosa, irritada, quemaduras solares o presencia de heridas abiertas [28,42,43].

5.1.3 POSOLOGÍA

Las formulaciones con hidroquinona como principio activo se emplean en pacientes mayores de 12 años con pieles intactas y según la ficha técnica de “Melanasa 20 mg/g crema”, “Melanoderm 40 mg/g crema” el tratamiento debe durar entre 60 y 90 días, nunca superando el periodo de tiempo de 6 meses [42,43].

Estos medicamento se deben aplicar sobre una piel limpia y seca. En el caso de “Melanasa 20 mg/g crema” se aplica dos veces al día, una vez por la mañana y otra por la noche. Mientras tanto, si el tratamiento es con “Melanoderm 40 mg/g crema”, durante los 10-15 primeros días del tratamiento se recomienda administrar una única dosis al día y posteriormente pasar a dos veces al día [42,43].

Asimismo, con el fin de disminuir la aparición de reacciones adversas, se debe remarcar la importancia del correcto uso de estos medicamentos e instruir al paciente en la necesidad de seguir la posología establecida por el dermatólogo. Frecuentemente, este profesional sanitario, describe una formulación de hidroquinona teniendo en cuenta las características del paciente, para ser elaborada en la Oficina de Farmacia como fórmula magistral. Alguna información importante que se debe proporcionar al paciente puede ser: el medicamento de hidroquinona se debe aplicar en áreas de piel pequeñas y, en caso de lesiones de gran extensión, tratarlas en distintos ciclos; advertir al paciente que la despigmentación con hidroquinona no es un proceso inmediato ni tampoco permanente en el tiempo; es necesario realizar una correcta higiene en el área de la piel afectada y tras la aplicación de la formulación se debe proceder con un lavado de manos (evitando así la aparición de manchas reversibles en las uñas). De forma complementaria, se debe remarcar la importancia de evitar la exposición al sol en la zona tratada, bien mediante el uso de ropa o empleando protectores solares [38,42,43].

5.1.4 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas a medicamentos que contienen hidroquinona en su composición, generalmente se debe al propio principio activo, pero en ocasiones también se debe a un uso incorrecto de la formulación por parte del paciente por ejemplo: por una aplicación excesiva, una mala limpieza de la zona a tratar, un roce vigoroso una aplicación de múltiples preparaciones [25].

A. REACCIONES ADVERSAS A NIVEL SISTÉMICO

La hidroquinona, debido a su escasa absorción a través de la piel ($0,55 \pm 0,13 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) y su rápida excreción por vía urinaria, gracias a su polaridad, hace improbable la manifestación de reacciones adversas a nivel sistémico [42]. Sin embargo, una ingesta accidental de 5 a 15 g de hidroquinona puede desencadenar alteraciones en el sistema nervioso central, como temblores o convulsiones y anemia hemolítica. Así, en casos de ingestión oral se recomienda un lavado gástrico e inducción del vómito [43,44].

Por otro lado, la hidroquinona es una molécula activa que puede presentarse como tóxico ambiental y en la industria, pero también en el humo del tabaco. De esta forma, una exposición prolongada en el tiempo se ha relacionado en diversos estudios con efectos hepatotóxicos, nefrotóxicos, alteraciones hematológicas, daños oculares y posibles efectos cancerígenos [37,44-46]. Estas reacciones se justifican por la capacidad de la molécula para inducir un estrés oxidativo a nivel celular, dañando diversas estructuras como el material genético y alterando finalmente la regulación del ciclo celular y la apoptosis [45].

B. REACCIONES ADVERSAS A NIVEL LOCAL

Estas reacciones adversas son más frecuentes, incrementando su probabilidad de aparición y desarrollo, cuanto mayor concentración se administre y mayor duración presente el tratamiento [19,25].

Destaca la irritación leve de la piel y una sensibilización que se manifiesta con eritema picazón, ardor, escozor y dermatitis alérgica [19,38,43]. Además, en experimentos animales

se ha observado que la hidroquinona induce una disrupción estructural del estrato córneo, como consecuencia de una mayor velocidad en la descamación y una alteración en la migración de queratinocitos desde las capas más profundas. La consecuencia final es un menor grosor de la epidermis, por lo que su acción como barrera protectora frente al estrés mecánico, la radiación UV y otros agentes químicos y biológicos se ve reducida [44].

Menos frecuentemente, debido a la irritación y procesos inflamatorios asociados al uso de hidroquinona, puede manifestarse una sensibilidad cutánea hiperpigmentación postinflamatoria, especialmente en tratamientos prolongados en el tiempo [19,42]. Finalmente, en muy raras ocasiones, puede manifestarse ocronosis y leucodermia [25,42].

5.2 EMULSIONES DESPIGMENTANTES DE HIDROQUINONA

La mayoría de los medicamentos y las formulaciones que tienen como fin el tratamiento de patologías relacionadas con la hiperpigmentación cutánea incorpora como principio activo principal la hidroquinona. Así, existen algunos medicamentos aprobados por la AEMPS, pero hoy en día, debido a alta inestabilidad del principio activo y la frecuente personalización del tratamiento por parte del dermatólogo, están tomando gran importancia las preparaciones extemporáneas en las Oficinas de Farmacia.

Dentro de las distintas formas farmacéuticas en las que se puede formular la hidroquinona, destacan las formulaciones semisólidas de aplicación tópica, como geles, pomadas, emulsiones, etc. Sin embargo, en la práctica, se tiende a emplear mayoritariamente las emulsiones de fase externa acuosa (O/A), debido a su buena aceptación por parte del paciente y a las características y propiedades dermocosméticas que ofrecen estas formulaciones.

Las cremas o emulsiones consisten en una mezcla homogénea de sustancias hidrófilas y lipófilas (no miscibles entre sí), gracias al empleo de un emulgente. Asimismo, debido a la elevada hidrofilia de la hidroquinona, las cremas formuladas son cremas hidrófilas o emulsiones O/A. Dentro de sus propiedades destaca el efecto evanescente, ligero efecto oclusivo y se favorece una absorción media del principio activo (mayor absorción que un gel, pero menor que la inducida por las pomadas) [47].

Una vez realizados los cálculos para conocer la cantidad de excipientes y principios activos necesarios para elaborar la formulación, se procede a la pesada de todos los ingredientes. En primer lugar, se procede a la elaboración de la crema base. Posteriormente se reduce a polvo muy fino todos los principios activos requeridos en la formulación, con ayuda del mortero. Se adiciona en pequeñas porciones la crema base y se bate con el fin de obtener una perfecta interposición y, por último, se incorporan los antioxidantes previamente disueltos en agua destilada [48].

El paso final, antes de la comercialización del producto, consiste en el envasado. Este material de acondicionamiento primario debe cumplir una serie de características, por ejemplo: no ceder trazas metálicas al medio, ser opaco y no dejar cámara de aire. Atendiendo a estas características cabría hay que destacar el uso de envase airless [25,39]. La industria

farmacéutica también recurre al uso de envases de aluminio, pero barnizado interiormente con resina epoxifenólica con tapón y cánulas de polietileno [42].

5.2.1 BASE DE LAS CREMAS DE HIDROQUINONA

La crema de hidroquinona debe emplear una base emulsiva aniónica, compatible con el principio activo, la hidroquinona [29]. La crema base de Beeler, descrita en el Formulario Nacional (FN/2003/EX/002), es la más empleada en las farmacias comunitarias seguida de la emulsión base Lanette [37,49]. No obstante, además de estas crema, el empleo de la base Nourivan[®] se encuentra en auge, por los siguientes aspectos: fácil manejo por una previa formulación; la ausencia de laurilsulfato de sodio; la incorporación de antioxidantes y su amplia gama de compatibilidad con principios activos y otros excipientes empleados en la formulación de cremas de hidroquinona [50].

5.2.2 OTROS EXCIPIENTES

Además de la crema base, las emulsiones de hidroquinona requieren el empleo de otros excipientes, como antioxidantes, ácidos y, en algunas ocasiones, el uso de conservantes.

En primer lugar, destaca el uso de antioxidantes en las cremas de hidroquinona. La función que desempeñan es esencial e imprescindible, ya que protegen a la hidroquinona frente a mecanismos de oxidación o la acción de la luz, incrementando así el periodo de validez de la formulación. Dentro de los antioxidantes más empleados destaca el uso de sulfito sódico, metabisulfito sódico (0,1%), ácido ascórbico (0,5-1%) o α -tocoferol (0,5%) [19,49].

En segundo lugar, el ácido ascórbico además de actuar como antioxidante permite disminuir el pH de la formulación, aunque en ocasiones también se puede recurrir al uso de otros ácidos, como el ácido láctico. Al igual que los excipientes anteriores, permiten estabilizar al principio activo y lograr periodos de validez superiores a 1 mes [42,49].

Por último, dentro de excipientes a destacar, se encuentran los conservantes. Las fórmulas magistrales no requieren el uso estos excipientes, debido al corto periodo de validez. Sin embargo, en la industria farmacéutica sí son útiles, ya que pueden tener un periodo de validez de un par de años. En estos casos, se emplean distintos parahidroxibenzoatos (como el de metilo y el de propilo) porque evitan la proliferación microbiana. También se adiciona EDTA a la formulación, porque actúa como quelante de iones metálicos, evitando que se produzca una reacción de oxidación en cadena dentro del envase [42].

5.2.3 PRINCIPIOS ACTIVOS CON EFECTO SINÉRGICO

Las emulsiones de hidroquinona, además de este principio activo, suelen incorporar otros con el fin de atacar desde distintos puntos la patología a tratar sobre el paciente. Además, esto permite reducir la concentración de cada principio activo de forma individual, disminuyendo por tanto la probabilidad de aparición de efectos adversos.

Los principios más utilizados en estas formulaciones son aquellos que actúan como queratolíticos, despigmentantes, antiinflamatorios y corticoides.

A. PRINCIPIOS ACTIVOS QUERATOLÍTICOS

La incorporación de agentes queratolíticos, también conocidos como “peeling agent”, facilitan la retirada de los queratinocitos cornificados e impregnados en melanina. Dentro de estos principios activos destacan:

- **Ácido retinoico** (0,01-0,1%): también conocido como vitamina A o tretinoína. Es una molécula con mecanismo de acción complejo, en donde se le atribuyen propiedades queratolíticas gracias a que disminuye la cohesión del estrato córneo, favoreciendo la descamación. De forma complementaria, el ácido retinoico estimula la mitosis y con ello se incrementa la velocidad de recambio epidérmico. Sin embargo, esta molécula es fácilmente oxidable y, a diferencia de la hidroquinona, presenta elevada lipofilia. Por esta razón, se recomienda la adición de α -tocoferol a la fórmula evitando su rápida degradación [48].
 - Nuevos estudios, además del mecanismo de acción establecido para esta molécula, apuntan a que podría presentar una acción despigmentante directa. Por un lado, podría inducir una alteración en la transferencia de melanosomas desde los melanocitos hasta los queratinocitos. Por otro lado, algunos estudios barajan la posibilidad de que actúe inhibiendo la acción tirosinasa [25].
- **Ácido glicólico** (10%): diversos estudios como el realizado por Macedo, F. y Col. [51] han demostrado un efecto beneficioso para el tratamiento del melasma cuando se combina el ácido glicólico con hidroquinona [51]. Sin embargo, presenta como efectos adversos la aparición de eritema y posibles infecciones, así como en algunos casos una hiperpigmentación postinflamatoria, por lo que debe ser empleado con precaución [25].
- **Ácido salicílico**: se cree que el mecanismo de acción queratolítico es mediante alteraciones en los mecanismos de adhesión entre corneocitos, así como por una solubilización de la matriz intercelular, de forma que se favorece el desprendimiento de estos [52]. Estudios como el publicado por Hsieh, P. y Col. [39] han demostrado la posibilidad de combinar este ácido salicílico (*Figura 10.c*) con la hidroquinona (*Figura 10.b*), incluso la combinación de ambas moléculas por medio de síntesis químicas en las moléculas HPH (*Figura 10.a*) y PBH (*Figura 10.d*) que posteriormente serían hidrolizadas por las enzimas con actividad esterasa localizadas en la piel, liberando la hidroquinona y el ácido salicílico. Esta combinación ha demostrado mejoras notables tanto a nivel del tratamiento, con una menor toxicidad y menor riesgo de aparición de efectos adversos, como por mejoras en la farmacocinética, al incrementar la penetración de la hidroquinona a través de las distintas capas de la epidermis gracias, posiblemente a una mayor lipofilia y menor cristalinidad que las moléculas por separado [39].

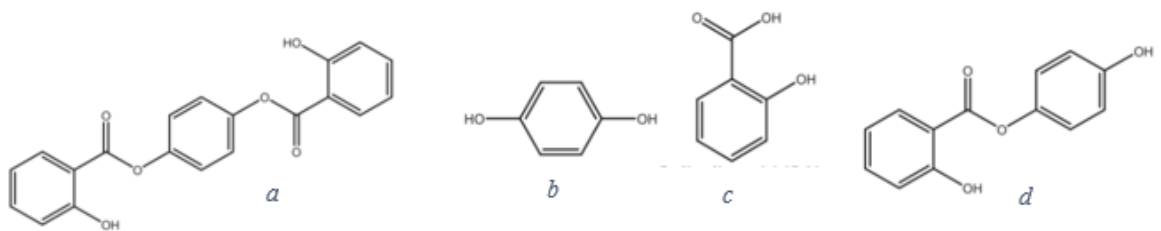


Figura 10. a (HPH); b (hidroquinona); c (ácido salicílico); d (PHB) [39].

B. PRINCIPIOS ACTIVOS DESPIGMENTANTES

Hoy en día existen numerosos principios activos con efecto despigmentante, empleados como adyuvantes despigmentante en formulaciones de hidroquinona y concretamente en las cremas, se recurre a la adición de:

- **Ácido kójico (1-3%):** es obtenido a partir de hongos como *Aspergillus oryzae* y *Aspergillus penicillium* [50]. El mecanismo de acción principal es por medio de la quelación de los iones cobre de la enzima tirosinasa. Adicionalmente, también se ha observado que presenta acción bactericida y un discreto efecto protector sobre la radiación UVB y, a diferencia de la hidroquinona, no actúa como disruptor del estrato córneo llegando incluso a observarse en algún estudio una disminución de este efecto cuando se formula de forma conjunta, pero nunca llegando a contrarrestarlo [44,53]. Sin embargo, el ácido Kójico presenta como principal inconveniente su fácil oxidación a temperaturas superiores a 40°C, pero gracias a la adición de antioxidantes como el ácido ascórbico o el metabisulfito de sodio se suple este inconveniente. Finalmente, el derivado palmitato del ácido kójico, además de un amplio rango de estabilidad en función del pH es estable a la luz y el calor [53].
- **Ácido azelaico (20%):** frecuentemente se recurre al uso de derivados como la azeloglicina. Su mecanismo de acción se relaciona con una actividad antitirosinasa, inhibiendo la melanogénesis y un efecto antiproliferativo sobre los melanocitos [50,54]. Además, su uso en este tipo de formulaciones también está justificado por la acción antiinflamatoria, antibacteriana y queratolítica que presenta [55].
- **Arbutina (1%):** molecularmente es el β-D-glucopiranosido de hidroquinona, pero no es hidrolizable, por lo que el mecanismo de acción de inhibición de la melanogénesis no está relacionado con la liberación de hidroquinona. Esta molécula actúa de forma directa sobre la tirosinasa por medio de una inhibición reversible, al competir con la L-tirosina por el centro activo de la enzima [54].
- **Ácido ascórbico:** además de su acción como antioxidante, se observó un efecto inhibitorio sobre la tirosinasa y una capacidad de reducir la DOPAquinona a DOPA, disminuyendo la velocidad de formación de melanina. El problema es que el ácido ascórbico es una molécula fácilmente oxidable, por lo que si se pretende que actúe como despigmentante se debe recurrir al uso de derivados y en mayor proporción, del 2 al 3%. Algunos ejemplos de derivados del ácido ascórbico son el oleato de ascorbilo, la sal magnésica del ácido ascórbico, estearato de ascorbilo, ácido etil acetil ascórbico, benzoato de ascorbilo, palmitato de ascorbilo, etc. [50].
- **Catecoles (<3%):** son los despigmentantes más potentes ya que actúan como sustrato de la tirosinasa. Esta enzima induce una oxidación sobre la molécula que posteriormente actúa generando especies reactivas de oxígeno, por medio de mecanismos radicalarios. Dentro de este grupo, el catecol despigmentante más importante es el 4-isopropil catecol. Se podrían llegar a emplear en estas formulaciones, pero su adición no es frecuente [50].

C. PRINCIPIOS ACTIVOS ANTIINFLAMATORIOS

La incorporación de principios activos antiinflamatorios tiene como objetivo reducir la posible irritación local de la piel inducida por la hidroquinona y otros principios activos

incorporados a la formulación. Actualmente se emplea tanto la Indometacina como corticosteroides de alta-media potencia.

- **Indometacina** (2-3%): inhibe la síntesis de prostaglandinas, justificando así el efecto antiinflamatorio [56].
- **Corticosteroides**: el mecanismo de acción es por medio de una disminución en la síntesis de citocinas y moléculas proinflamatorias, como las prostaglandinas, aunque también ejercen un efecto sobre diversas células del sistema inmunitario [57]. Dentro de este grupo, en las formulaciones de crema de hidroquinona destaca el empleo de triamcinolona acetónido (0,01%), clobetasol (0,01-0,03%) o dexametasona (0,1-0,5%) [34,57].

Además del efecto antiinflamatorio, a los corticosteroides se les asocia con un efecto despigmentante debido a la menor producción de prostaglandinas y leucotrienos, ya que la síntesis de melanina se ve incrementada ante la presencia de estas sustancias. No obstante, es un efecto de corto periodo de duración [25].

5.2.4 ÚLTIMOS ESTUDIOS

Las emulsiones de hidroquinona siguen presentando un gran interés, ya que existen amplios rangos de mejora tanto en la estabilidad, eficacia y seguridad. Es por esta razón que se siguen desarrollando numerosos estudios que tratan de mejorar alguno de estos aspectos. Por ejemplo:

- En el año 2015 un laboratorio logró formular la hidroquinona en nanopartículas lipídicas sólidas (SLN), presentando como ventajas una liberación controlada del principio activo y con ello una menor irritación cutánea. Además, logró incrementar la estabilidad de la hidroquinona y se incrementó la cantidad de fármaco que permaneció en la piel [17].
- En el 2018 un artículo científico propuso la incorporación del aminoácido L-ergothioneine (ET) a una formulación de hidroquinona. Este aminoácido se obtiene a partir de granos de avena y maíz y su principal característica es una potente acción antioxidante, gracias a la cual se logró formular la hidroquinona en ausencia de ácido ascórbico sin verse reducida la estabilidad del producto. La principal ventaja de esta nueva fórmula sería su pH, más próximo al fisiológico, al no requerir la adición de ácidos para mantener la estabilidad de la hidroquinona y con ello se reduce el efecto irritante sobre la piel [19].
- En abril de 2020 se publicó un artículo en donde se observó una menor disrupción del estrato córneo en animales de experimentación en una formulación de hidroquinona, ácido kójico y aloe vera, con respecto a aquellas que carecían del último ingrediente. Por lo tanto, se dedujo que el aloe vera puede presentar un efecto protector frente a la acción dañina y no deseada sobre la piel de estos principios activos [25].

5.2.5 EJEMPLOS DE CREMAS DE HIDROQUINONA

Formulación 1.	Formulación 2.	Formulación 3.	Formulación 4.
1 Hidroquinona	1 Hidroquinona (5%)	1 Hidroquinona	1 Hidroquinona (4%)
2 Betametasona	2 Tretinoína (0,05%)	2 Tretinoína	2 Tretinoína (0,1%)
3 Ácido Kójico	3 Ácido kókico (0,1%)	3 Ácido kókico	3 Triamcinolona (0,1%)
4 Ácido retinóico	4 Ácido retinóico (0,05%)	4 Indometacina	4 Base de Nourivan® (50g)
5 Ácido ascórbico	5 Enoxolona (0,5%)	5 Metabisulfito sódico	
6 Vitamina E	6 Vitamina E (2%)	6 BHT	
7 Base de Beeler	7 Base de Nourivan® (30g)	7 Base de Beeler	

Tabla 2. Formulación magistral en farmacias de Madrid: emulsiones O/A de hidroquinona.

6 CONCLUSIÓN

La hidroquinona es un principio activo ampliamente utilizado para el tratamiento de los desordenes hiperpigmentarios. Pese a presentar un efecto beneficioso de carácter temporal y estar contraindicado su uso crónico, las formulaciones de hidroquinona han logrado alcanzar de forma sistemática en el tiempo unos buenos resultados. Por ello, el futuro para las emulsiones de hidroquinona, sigue siendo prometedor.

Actualmente numerosas vías de investigación siguen abiertas, tanto a nivel de la hidroquinona y sus posibles efectos sobre el organismo como a la hora de desarrollar nuevas formulaciones que minimicen los efectos adversos asociados.

Sin embargo, la ciencia debe continuar evolucionando y buscar nuevas vías terapéuticas para el tratamiento de estas enfermedades, teniendo como una de sus principales métras hallar un tratamiento con efectos permanentes en el tiempo y con un balance beneficio-riesgo positivo.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Fox S, Rivera Muñoz B, Planas González H, González Hernández J. Fisiología humana. 12ª ed. México: McGraw-Hill; 2011.
2. Marieb E. Anatomía y fisiología humana. 9ª ed. Madrid: Pearson Addison Wesley; 2012.
3. Megías M, Molist P, Pombal M. Atlas de histología vegetal y animal. Órganos animales. Tegumento. [Internet]. 2019 [citado el 15 de mayo de 2020]. Disponible en: https://mmegias.webs.uvigo.es/2-organos-a/guiada_o_a_04tegumento.php
4. Grossman S, Porth C. Porth's pathophysiology. 9ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
5. Megías M, Molist P, Pombal M. Atlas de histología vegetal y animal. Tipos celulares. [Internet]. 2019 [citado el 15 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://mmegias.webs.uvigo.es/8-tipos-celulares/queratinocito.php>
6. Marín D, Pozo A. Pigmentación de la piel (I). Melaninas: conceptos generales e implicaciones cosméticas. Offarm [Internet]. 2005; 24(1): 116-118. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13070745>
7. Guerra Tapia A, González-Guerra E. Manual de dermocosmética. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2012.

8. D'Alba L, Shawkey MD. Melanosomes: Biogenesis, properties, and evolution of an ancient organelle. *Physiological Reviews* [Internet]. 2019; 99(1): 1-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/physrev.00059.2017>
9. Anatomía y fisiología de la piel [Internet]. Stetikmed. 2020. Disponible en: <http://www.stetikmed.cl/articulos-PDF/Steikmed-Anatomia-y-fisiologia-de-la-piel.pdf>
10. Solano F. Melanin and melanin-related polymers as materials with biomedical and biotechnological applications - Cuttlefish ink and mussel foot proteins as inspired biomolecules. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2017; 18(7): 1561. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms18071561>
11. Micillo R, Panzella L, Koike K, Monfrecola G, Napolitano A, D'Ischia M. "Fifty shades" of black and red or how carboxyl groups fine tune eumelanin and pheomelanin properties. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2016; 17(5): 746. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms17050746>
12. POMC gene [Internet]. US National Library of Medicine. 2020 [citado el 19 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/POMC#sourcesforpage>
13. Maranduca MA, Branisteanu D, Serban DN, Branisteanu DC, Stoleriu G, Manolache N, et al. Synthesis and physiological implications of melanic pigments (review). *Oncology Letters* [Internet]. 2019;17(5):4183-4187. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10071>
14. Alcalde Perez M. Cosmética de la raza negra. *Offarm* [Internet]. 2005; 24(3): 70-78. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13072947>
15. Oakley A. Fitzpatrick skin phototype [Internet]. *Dermnetz.org*. 2012 [cited 6 June 2020]. Disponible en: <https://dermnetz.org/topics/skin-phototype/>
16. Ward W, Farma J, editores. *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy* [Internet]. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy. Brisbane: Codon Publications; 2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15586/codon.cutaneoumelanoma.2017>
17. Ghanbarzadeh S, Hariri R, Kouhsoltani M, Shokri J, Javadzadeh Y, Hamishehkar H. Enhanced stability and dermal delivery of hydroquinone using solid lipid nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* [Internet]. 2015; 136: 1004-1010. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.10.041>
18. Kolbe L, Mann T, Gerwat W, Batzer J, Ahlheit S, Scherner C, et al. 4-n-butylresorcinol, a highly effective tyrosinase inhibitor for the topical treatment of hyperpigmentation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2013;27:19-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jdv.12051>
19. Tehanchinia Z, Saggi B, Rahimi H. Evaluation of Therapeutic Efficacy and Safety of Tranexamic Acid Local Infiltration in Combination with Topical 4% Hydroquinone Cream Compared to Topical 4% Hydroquinone Cream Alone in Patients with Melasma: A Split-Face Study. *Dermatology Research and Practice* [Internet]. 2018; 1-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2018/8350317>
20. Lee S. Your Guide To Melasma: How To Treat Tricky Dark Spots [Internet]. Dr. Pimple Popper. 2017 [citado 23 de junio de 2020]. Disponible en: <https://drpimplepopper.com/2017/09/15/guide-to-melasma-treat-dark-spots/imagen>
21. Acosta J. Manchas solares. Lentigos solares efélides pecas. [Internet]. Janeth Acosta. [citado 23 de junio de 2020]. Disponible en: <https://janethacosta.co/manchas-lentigos-solares/>

22. Las pecas no representan un riesgo, pero son huella de daño en la piel [Internet]. País-Mundo. 2018 [citado 23 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.luznoticias.mx/paismundo/las-pecas-no-representan-un-riesgo-pero-son-huella-de-dano-en-el-piel-/44909>
23. Post Inflammatory Hyperpigmentation – Signs, Triggers, and Treatment [Internet]. Scientis Pharma. 2017 [citado 23 de junio de 2020]. Disponible en: <https://scientispharma.wordpress.com/tag/hyperpigmentation/>
24. Figure 1: Lesion on face showing brownish-black macules [Internet]. Indian Journal of Dermatology. [citado 23 de junio de 2020]. Disponible en: <http://www.e-ijd.org/viewimage.asp?img=IndianJ Dermatol 2015 60 6 537 169122 f1.jpg>
25. Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: A review of clinical trials. Journal of the American Academy of Dermatology [Internet]. 2006;55(6): 1048-1065. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.02.009>
26. Medina Arango Á, Valencia Quintero L, Arreondo Ossa M. Evaluación de la eficacia de un producto despigmentante en gel en voluntarios diagnosticados con melasma. Revista CES Medicina [Internet]. 2015; 29(1): 7-21. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v29n1/v29n1a2.pdf>
27. Neil Crowson A, Magro C, Martin C, Mihm J. The Melanocytic Proliferations: A Comprehensive Textbook of Pigmented Lesions. 2ª ed. Wiley-Blackwell; 2014.
28. Bhattar P, Zawar V, Godse K, Patil S, Nadkarni N, Gautam M. Exogenous Ochronosis. Indian Journal of Dermatology [Internet]. 2015; 60(6): 537-543. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/0019-5154.169122>
29. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, número 177, (25 de julio de 2015).
30. Retirada varios productos con hidroquinona [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2016 [citado 14 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/medillegales/2016/ni-icm_mi_06-2016-hidroquinona/
31. Reglamento (UE) nº 334/2013 de la comisión, de 4 de abril, por el que se modifican los anexos II, III, V y VI del Reglamento (CE) no 1223/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre los productos cosméticos. Diario Oficial de la Unión Europea, (25 de abril de 2013).
32. Reglamento (CE) nº 1223/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 30 de noviembre, sobre los productos cosméticos. Diario Oficial de la Unión Europea, (22 de diciembre de 2009).
33. Documento técnico sobre reivindicaciones de productos cosméticos [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cosmeticos-cuidado-personal/docs/doc-tec-reivindicaciones-cosmeticos.pdf?x99050>
34. Alía Fernández-Montes E. Formulación de preparados con hidroquinona. 2016.
35. Alcalde MT, del Pozo A. Hidroquinona. Offarm [Internet]. 2002; 21(11): 149-152. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-hidroquinona-13041311>
36. Alía Fernández-Montes, E. Sistemas antioxidantes. Estudio de la eficacia en una emulsión de hidroquinona al 5%. Farmacia Profesional [Internet]. 2009; 23(1): 64-67.

- Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-sistemas-antioxidantes-estudio-eficacia-una-13132082>
37. Serrano DR, Torrado JJ, Gordo MJ, Matji A, González S, Lalatsa A. Tuning the transdermal delivery of hydroquinone upon formulation with novel permeation enhancers. *Pharmaceutics* [Internet]. 2019; 11(4): 167. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11040167>
 38. Hidroquinona [Internet]. *Vademecum*. 2016 [citado el 14 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-hidroquinona-d11ax11>
 39. Hsieh PW, Aljuffali IA, Fang CL, Chang SH, Fang JY. Hydroquinone-salicylic acid conjugates as novel anti-melasma actives show superior skin targeting compared to the parent drugs. *Journal of Dermatological Science* [Internet]. 2014; 76(2): 120-131. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.08.013>
 40. Goldfeder M, Kanteev M, Isaschar-Ovdat S, Adir N, Fishman A. Determination of tyrosinase substrate-binding modes reveals mechanistic differences between type-3 copper proteins. *Nature Communications* [Internet]. 2014; 5(1): 1-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ncomms5505>
 41. Stratford MRL, Ramsden CA, Riley PA. The influence of hydroquinone on tyrosinase kinetics. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* [Internet]. 2012; 20(14): 4364-4370. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.05.041>
 42. Ficha técnica Melanasa 20 mg/g crema [Internet]. CIMA. [citado el 3 de mayo de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/64023/FT_64023.html
 43. Ficha técnica Melanoderm 40 mg/g crema [Internet]. CIMA [citado el 3 de mayo de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/81390/81390_ft.pdf
 44. Owolabi J, Fabiyi S, Adelakin L, Ekwerike M. Effects of Skin Lightening Cream Agents – Hydroquinone and Kojic Acid, on the Skin of Adult Female Experimental Rats. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* [Internet]. 2020; 13: 283-289. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/CCID.S233185>
 45. Chang NF, Chen YS, Lin YJ, Tai TH, Chen AN, Huang CH, et al. Study of hydroquinone mediated cytotoxicity and hypopigmentation effects from UVB-irradiated arbutin and deoxyarbutin. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2017; 28(5): 969. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms18050969>
 46. Neal SE, Buehne KL, Besley NA, Yang P, Silinski P, Hong J, et al. Resveratrol protects against hydroquinone-induced oxidative threat in retinal pigment epithelial cells. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* [Internet]. 2020; 61(4): 32. Disponible en: <https://doi.org/10.1167/iovs.61.4.32>
 47. López García B, Ortonobes Roig S, Rebollar CAG. Ungüentos, pomadas, cremas, geles y pastas: ¿es todo lo mismo? Formación activa en pediatría de atención primaria [Internet]. 2015; 8(4): 183-187. Disponible en: http://archivos.fapap.es/files/639-1294-RUTA/FAPAP_4_2015_Unguentos_pomadas.pdf
 48. Alía Fernández-Montes E. Emulsión despigmentante de Hidroquinona, Kójico y Retinoico [Internet]. *Cosmética Dr. Alía*. 2017 [citado el 7 de junio de 2020]. Disponible en: <https://cosmeticadoctoralia.com/emulsion-despigmentante-de-hidroquinona/>
 49. Alía Fernández-Montes E. Prescripción de emulsiones despigmentantes: activos, antioxidantes y bases emulsionantes [Internet]. *Acofarma*. 2016 [citado el 7 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.formulacionmagistral.org/blog/prescripcion-y-terapeutica/prescripcion-de-emulsiones-despigmentantes-activos-antioxidantes-y-bases-emulsionantes/>

50. Lemmel J. Sustancias despigmentantes y métodos de aclaramiento del color de la piel. Offarm [Internet]. 2002; 21(9): 79-86. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-sustancias-despigmentantes-metodos-aclaramiento-del-13038004>
51. Macedo FS, Kaminsky SK, Bagatin E, Hassun KM, Talarico S. Melasma: A comparative study of the combination of glycolic acid and hydroquinone in association with glycolic acid peelings. Medicina Cutanea Ibero-Latino-Americana [Internet]. 2006; 34(1): 11-6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2006/mc061c.pdf>
52. Salicílico ácido [Internet]. Vademecum. 2015 [citado el 7 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-salicilico%20acido-D01AE12>
53. Alcalde MT, del Pozo A. Despigmentantes I. Offarm [Internet]. 2001; 20(10): 167-172. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-despigmentantes-i--13021243>
54. Alcalde MT, del Pozo A. Despigmentantes I. Offarm [Internet]. 2001; 20(11): 151-152. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-despigmentantes-ii--13023357>
55. de Asís S. Lo que necesitas saber del ácido azelaico y sus usos en Dermatología [Internet]. Dermotheque. 2019 [citado el 8 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.dermotheque.com/blog/lo-que-necesitas-saber-del-cido-azelaico-y-sus-usos-en-dermatologa>
56. Indometacina [Internet]. Vademecum. 2015 [citado el 8 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-indometacina-m01ab01>
57. Wolosky OC, Del Mar Sáez De Ocariz M, Ordiales LL. Esteroides tópicos: Revisión actualizada de sus indicaciones y efectos adversos en dermatología. Dermatologia Cosmetica, Medica y Quirurgica [Internet]. 2015; 13(4): 305-312. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2015/dcm154e.pdf>