GACETA MEDICA DE MEXICO
Tomo XCI. Nº 3
Marzo de 1961

HIDROQUINONA

SU PAPEL PATOGENO EN DERMATOLOGIA *

Dr. Fernando Latapí

Una nueva y curiosa enfermedad ocupacional que se presentó en forma "epidémica" en los Estados Unidos en el año 1938 fue minuciosamente estudiada por Oliver, Schwartz y Warren,[12] quienes publicaron extensamente sus resultados en 1939 y 1940. Todo empezó cuando en una curtiduría varios trabajadores negros presentaron zonas de despigmentación en los antebrazos. El número importante de obreros afectados y el hecho de que observaciones análogas en fábricas de diferentes ciudades, se acumularon en las semanas siguientes originando incluso demandas médico legales contra las empresas, trajo como consecuencia que el asunto fuera planteado con carácter de urgente al Departamento de Investigaciones Dermatológicas de los Estados Unidos, al frente del cual se encontraba el distinguido doctor Louis Schwartz, quien durante esa época de la Segunda Guerra Mundial tenía responsabilidades en el terreno industrial, semejante a las de un general con mando de fuerzas.

Schwartz,[15] con la colaboración de Oliver y Warren se entregó al estudio de esta situación y uniendo la dermatología clínica con la epidemiología, matizadas con técnicas de *Scotland Yard*, realizó uno de los más notables trabajos de medicina ocupacional que conozcamos. Son muchos los aspectos de las dermatosis del trabajo, pero era la primera vez que predominaba la despigmentación como lesión principal y única. El hecho de que la acromia sólo se presentaba en obreros que trabajaban con guantes de hule, el cual para esas fechas era ya el hule sintético, facilitó el primer paso, o sea declarar que el agente patógeno era el guante de hule. Sin embargo, la continuación era difícil pues Schwartz sabía que más de mil sustancias intervenían en la fabricación o com-

* Leído en la Academia Nacional de Medicina el 19 de octubre de 1960.
** Profesor de Dermatología. Universidad Nacional Autónoma de México.

posición de este objeto aparentemente tan sencillo. Lo más científico y metódico hubiera sido sin duda la aplicación de pruebas al parche, pero había prisa y otras cosas que hacer y como Schwartz era un buen clínico optó por el interrogatorio. Así se supo pronto cuando aparecieron los primeros casos y qué relación cronológica había con las variaciones en la fabricación del hule. De este modo se lograron eliminar varias sustancias "inocentes" y dar con el "sospechoso" que resultó ser un antioxidante que en el curso de 1937 se empezó a emplear en dicha industria. Su nombre comercial es "agerita alba" y está constituido casi totalmente por una sustancia química definida, el *éter monobencílico de hidroquinona*. Recordemos de paso que los antioxidantes, que son muchos, se emplean en la fabricación del hule para hacerlo más duradero. Los estudios, como dijimos, fueron muy completos. Experimentalmente se comprobó la despigmentación producida en la piel por el contacto del E. M. B. H., esta sustancia se desechó, según se dijo, de la fabricación del hule y las lesiones se repigmentaron en un tiempo variable, pero no se supo si de un modo completo. No se encontró sino una referencia al tema en la literatura: Oetel,[11] en 1936, con el propósito de estudiar la hidroquinona como posible conservador de alimentos, dio esta sustancia por un tiempo y en determinada dosis a gatos negros, los cuales en algunas semanas se volvieron grises y después de la suspensión del experimento volvieron a su color negro. Pero, aparecieron algunas dudas. La hidroquinona en aplicación local no despigmenta, el E. M. B. H., sí. Entonces se llegó a la idea de que esta sustancia al ser absorbida por la piel (la hidroquinona no se absorbe) se convierte en hidroquinona al llegar a los melanocitos y ahí inhibe la formación de la melanina, interfiriendo en el proceso metabólico normal de la conversión de la tirosina gracias a la tirosinasa, en dopa y después en melanina. No se trata, pues, de una reducción de la melanina ya presente, sino de una inhibición de la melanogénesis durante el tiempo de presencia de la sustancia antioxidante. Algunos años después de estos acontecimientos, tuvimos la suerte de oir del propio Schwartz,[16] durante su visita a México, en el Curso sobre Dermatosis Ocupacionales que organizó la Sociedad Mexicana de Dermatología, los detalles sobre esta verdadera novela policíaca dermatológica.

Así terminó la primera etapa de la hidroquinona como agente patógeno en dermatología. El asunto se siguió estudiando pero no abundan las publicaciones al respecto durante los diez años siguientes, o más bien digamos que interesó en ese tiempo a los científicos sin pasar casi al terreno clínico. En 1950, Lorincz [10] estudia la inhibición de la formación de la melanina por sustancias químicas y entre ellas la hidroquinona y poco después, Denton,[4] Lerner [9] y Fitzpatrick, en 1951 y más decididamente en 1953, estudian la posibilidad de emplear la hidroquinona para el tratamiento de las hiperpigmentaciones cutáneas y de hecho le recomiendan entusiastamente, presentaron más de 80 casos en los cuales el empleo de una pomada con 20 por ciento de éter monobencílico de hidroquinona mejoró o curó pigmentaciones de las más variadas. Señalaron la posibilidad de

sensibilización, pues la encontraron en 13 por ciento de casos, pero aseguraron que se podía recurrir a esta terapéutica, usándola con prudencia. Hubo críticos de estas afirmaciones por demasiado optimistas, pero de hecho la sustancia entró a la industria farmacéutica con el nombre de Benoquín, ungüento que desde entonces se usó mucho en los Estados Unidos y después en otros países con el mismo nombre o con otros, como Leucodinina en Francia y posteriormente Deralbine en México.

De este modo se inicia la fase del empleo de la hidroquinona ya no como agente patógeno, sino terapéutico. Parecía resuelto el tratamiento de estados patológicos no graves pero inestéticos y que constituyeron frecuente motivo de consulta como es el cloasma u otras discromías parecidas o relacionadas. Sin embargo, empezó a aparecer el desacuerdo. Los resultados no eran uniformemente buenos y a veces surgían efectos colaterales como dermatitis. En el año 1955, se celebró en la Ciudad de México la Reunión Anual de la Pacific Dermatological Association y en ella tuvimos la oportunidad de escuchar la comunicación de Samuel Ayres III,[1] quien resumía la opinión de 56 dermatólogos norteamericanos sobre el empleo del Benoquín. Para algunos era bueno, para otros regular, pero la mayor parte estuvieron en contra por los motivos antes dichos.

Nosotros nunca habíamos usado el preparado por la experiencia de tantos fármacos anteriores y para esas fechas habíamos visto los primeros casos de daños causados por la hidroquinona contenida en la Deralbine, prescrita por otros médicos o autorrecetada por los pacientes.

En octubre de 1956, presentamos [7] con la colaboración de Charúa, una comunicación al III Congreso Ibero-Latinoamericano de Dermatología, celebrado igualmente en esta Ciudad de México, con los primeros 16 casos de dermopatías por el uso de la pomada de Deralbine. Observamos aspectos dermatológicos variados, algunos ya conocidos como dermatitis por contacto e hiperpigmentación "de rebote" después del aclaramiento inicial de casos de cloasma, por ejemplo, pero también señalamos otros aspectos no descritos antes, con la curiosa forma reticulada que toma la discromia ocasionada por la aplicación del fármaco y que llamamos discromia en "confeti", prácticamente no parecida a ningún otro cuadro cutáneo conocido y además la despigmentación a distancia del lugar de aplicación, por ejemplo en el dorso de las manos, con aspecto parecido al del vitiligo. De hecho estábamos frente a una nueva enfermedad de la piel, provocada por un medicamento aplicado localmente, con caracteres bien definidos que permiten el diagnóstico antes de hacer el interrogatorio. No era necesario preguntar: "¿Qué se ha aplicado en la piel?, sino: "¿Desde cuándo empezó a aplicarse deralbine? En fin de cuentas, un capítulo más de "El enfermo por curarse" que Moliére no tuvo tiempo de escribir.

Estas primeras observaciones mexicanas se publicaron en las Memorias del citado Congreso, aparecidas en 1959,[8] pero fueron dadas a conocer desde antes

por Cañizares [7] en su Carta Dermatológica de enero de 1957. En estos tres o cuatro últimos años se han ido acumulando las publicaciones confirmativas tanto del daño hecho por el medicamento, como de los detalles clínicos que fuimos los primeros en señalar. Cañizares en los Estados Unidos, Uribe-Jaramillo en Colombia, Kerdel-Vega en Venezuela,[3] Sidi y Bourgeos [13] en Francia, por no citar sino algunos,[2] han publicado casos análogos: Ito [6] en Japón encontró 12 casos que estudió minuciosamente y llamó la atención sobre los aspectos que toma la discromia en la piel de los asiáticos, parecidas a los que habíamos señalado en nuestros mestizos mexicanos. Siemens [14] en Holanda, y Dorsey [6] en California, más recientemente publican casos provocados por el Benoquín, en mujeres rubias, lo que no se había visto anteriormente. Estos dos autores confirman la morfología de la discromia "en confeti" y hacen notar que en esas personas de piel muy blanca los daños no se hicieron ostensibles sino durante el verano

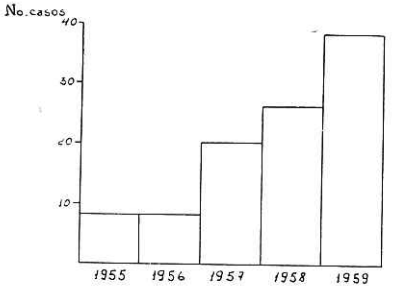

FIG. 1. Casos por Año

después de estancia en una playa, lo que demuestra el papel agregado de las radiaciones solares para revelar o hacer más visibles los trastornos pigmentarios producidos por el éter monobencílico de hidroquinona.

Actualmente (1960), habiéndonos dado cuenta de que los casos observados por nosotros pasan ya de 100, nos pareció interesante presentar esta nota a la H. Academia Nacional de Medicina, dando a conocer así más ampliamente esta nueva entidad y a la vez escuchar la voz autorizada del Sr. Dr. José Laguna a quien rogamos se sirviera comentar este modesto trabajo especialmente en lo que se refiere a la patogenia de la enfermedad, así como las opiniones de otros señores académicos si desean exponerlas.

Presentamos los datos relativos a 100 casos de dermopatías ocasionadas por pomada de hidroquinona (20 por ciento de éter monobencílico) observados por nosotros de 1955 a 1959 en el Servicio de Dermatología del Hospital General, en el Centro Dermatológico Pascua y en nuestra consulta privada (fig. 1).

Estos casos fueron vistos en consultas dermatológicas con un total aproximado de 20,000 pacientes, por lo que esta nueva dermatosis representa también de un modo muy aproximado el 0.5 por ciento de los enfermos de la piel atendidos en los citados tres lugares de la Ciudad de México.

En cuanto al sexo, 68 fueron mujeres y 32 hombres (fig. 2). No se observó en las edades extremas de la vida, ya que el caso más joven tenía 17 años y el

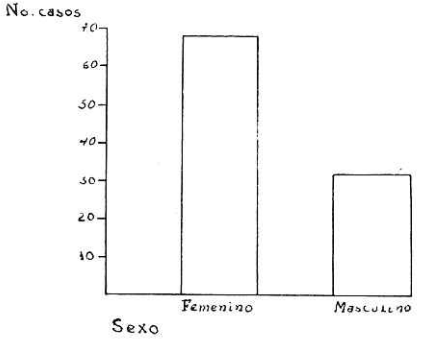

FIG. 2. Casos por Sexo.

mayor 58 años. El mayor número de casos estaba entre los 20 y los 30 años (fig. 3).

Por razones diversas no se dispone de un estudio completo ni uniforme de todos los casos. Los datos que a continuación se expresan son los que fueron posibles de reunir en esta presentación.

Motivo de la consulta. Fue en todos los casos la dermatosis aparecida un tiempo variable después de las aplicaciones de la pomada Deralbine (99 casos) o Benoquín (un caso en una persona proveniente de Centroamérica). Repetimos la aclaración de que la pomada en ningún caso había sido prescrita por nosotros, sino por otros médicos (en algunos casos) o por el propio paciente por consejo de alguna otra persona. Esto explica que nunca conocimos sino por interrogatorio la dermatosis anterior, motivo de la aplicación. En general los pacientes comprendían que la pomada era la causante del daño, pero no se apresuraban a comunicarlo sino después de las primeras preguntas (fig. 4).

Como se ve en el cuadro respectivo, el motivo más frecuente para la aplicación de Deralbine fue el *cloasma* en grados variables, dermatosis de observación diaria y de causa no conocida. En algunas personas el cloasma llega a ser una obsesión, bien por su aspecto inestético que a menudo el paciente exagera, o bien por las causas que el vulgo le atribuye, como insuficiencia he-

pática, trastornos renales o glandulares según los mejor informados (?). A algunos pacientes del sexo femenino les preocupa la idea "que el paño sólo se ve en la mujer que ya no es señorita". Por lo demás, no es fácil modificar pronto y de manera completa el cloasma, lo que explica en parte el que se recurra a múltiples procedimientos que en general empeoran el aspecto primitivo.

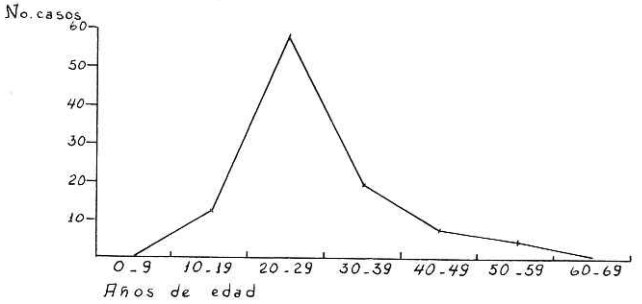

FIG. 3. Casos por Edad.

MOTIVO DE LA CONSULTA

En todos los casos una dermatosis aparecida después de la aplicación de la pomada que contenía "éter monobencílico de hidroquinona" (Deralbine o Benoquín).

ENFERMEDAD ANTERIOR

Cloasma	79 casos
Acné	3
Efélides	3
Hiperpigmentación por medicamento fotosensibilizante para tratamiento de vitiligo	3
Manchas hipocrómicas	2
Nevo pigmentario	2
Prurito	1
Contagio mental	7
	100 casos

FIG. 4. Motivo de la consulta.

En otras ocasiones, dermatosis variadas motivaron la aplicación, como el acné, nevos pigmentarios, efélides y otras. En un caso, la aplicación se hizo para blanquear la piel oscurecida por otro tópico muy empleado para el tratamiento del vitiligo, la "meladinina" cuyos resultados en la práctica dejan

mucho que desear. En casos nada excepcionales, la pomada fue usada sólo por "contagio mental" o sea porque otras personas la estaban empleando. Hemos tenido noticias que este producto es muy recomendado entre damas que asisten a los llamados "salones de belleza", por lo que debemos esperar un aumento constante en la incidencia de este padecimiento.

Tiempo de aplicación. Encontramos una extensa gama en los datos proporcionados, por lo demás difíciles de comprobar. Algunas personas aseguraron haber aplicado una sola vez la pomada, o bien pocas veces, mientras que otras confesaron haber mantenido las aplicaciones durante semanas y meses, a pesar de los daños que iban apareciendo en la piel, tal vez con la esperanza de que después hubiera mejoría.

Descripción de las lesiones. Después de estudiar los datos porporcionados por estos 100 casos, podemos confirmar la descripción inicial que dimos en 1956. En general las lesiones pueden observarse en los sitios de aplicación (prácticamente en todos los casos y en forma y en grado variable) y a distancia, lo que comprobamos en 20 casos (fig. 5).

LESIONES DERMATOLOGICAS EN EL SITIO DE APLICACION	
Dermatitis por contacto	11 casos
Melanodermia	21
Leucomelanodermia (en confeti)	68

LESIONES DERMATOLOGICAS A DISTANCIA	
Leucomelanodermia en sitios variables (miembros superiores, tronco e inferiores)	20 casos

FIG. 5. Localización y morfología.

Lesiones locales. En 11 de los casos anotamos una *dermatitis por contacto* en el momento del examen y constituyendo el motivo de la consulta. Hubo variaciones desde una dermatitis intensa con gran edema (que requirió atención a domicilio) hasta ligero escozor con la piel algo enrojecida. La mayor parte de los casos presentaron una dermatitis eritematosa o eritematovesiculosa de grado medio. Con frecuencia la dermatitis apareció en los primeros días de la aplicación y a veces obligó al paciente a suspender la aplicación de la pomada "blanqueadora" y a acudir a consulta. Hay que recordar que desde los primeros estudios acerca de la acción del éter monobencílico de hidroquinona sobre la piel, se reconoció su poder sensibilizante frecuente. La acumulación cada vez mayor de estas observaciones confirman la opinión de aquellos que no vieron con optimismo su uso en dermatología. En muchos otros casos, con las otras manifestaciones patológicas que se anotarán después, la existencia de una dermatitis inicial se obtuvo por interrogatorio (figs. 6 y 7).

En 89 de los casos el motivo de consulta fue una discromia, en los sitios de aplicación. Esta discromia, aparecida semanas después de la aplicación o aplicaciones, era en 21 de estos casos, una melanodermia de tipo cloasma. En general, el paciente refería que durante los primeros días, una o dos semanas,

FIG. 6. Discromia en "confeti".

FIG. 7. Detalle de la discromía en "competi".

todo iba bien. Las manchas originales se habían estado borrando, pero después, al aplicar o no la pomada, la hiperpigmentación había regresado, con mayor intensidad y un tono más oscuro. En otros 68 pacientes, el lote más numeroso, la historia era semejante, pero el aspecto era de una leucomelanodermia, o sea la presencia de zonas hiperpigmentadas junto a otras francamente despigmen-

tadas. A veces la disposición era irregular y hasta caótica, cuando las aplicaciones habían sido numerosas, pero en la mayor parte de los casos se apreciaba el típico aspecto reticulado, o en "confeti", como se nos ocurrió llamarle y le han seguido llamando otros autores. Dentro de las zonas hiperpigmentadas, se observan las pequeñas manchas acrómicas, circulares, a veces muy abundantes y en otras no tanto. Este es el aspecto que permite el diagnóstico etiológico a primera vista y que hasta los estudiantes de dermatología reconocen y entre ellos llaman "deralbinazo" (fig. 8).

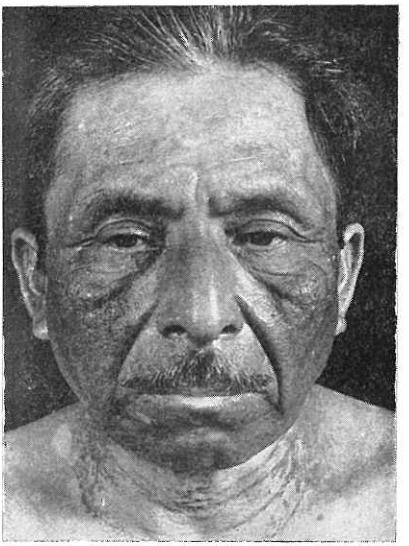

FIG. 8. Leucomelanodermia por hidroquinona. Lesiones en el sitio de aplicación y regiones vecinas.

Lesiones a distancia. Se habían conocido desde los estudios de Oliver, Schwartz y Warren, pero se habían atribuido a que los obreros tocaban con los guantes otras partes del cuerpo (?). En nuestras primeras observaciones de 1956 sobre los daños con la pomada de hidroquinona, encontramos dos casos que interpretamos como "ides discromiantes hidroquinónicas" (figs. 9 y 10). En este material más amplio hemos observado 20 casos en los cuales además de las lesiones locales ya descritas a veces poco aparentes, predominaban las lesiones

discrómicas en cualquier parte del cuerpo, pero predominantes en el dorso de las manos. Primero aparece la hipocromia que a veces llega a la acromia y más tarde se combina con "islotes" hiperpigmentados que representan, a nuestro juicio, el regreso de la pigmentación, después de la inhibición por hidroquinona, sólo que esta repigmentación no es uniforme y además es más acentuada que el color natural anterior. En otras ocasiones, la acción de otros tópicos, como la "meladinina", hace que las zonas enrojezcan y que las orillas se vuelvan más oscuras. Es interesante este aspecto de la enfermedad porque el paciente a veces no rela-

FIG. 9. Ides por hidroquinona.

ciona su aparición con la aplicación de la pomada en la cara y el médico si hace su consulta rápida y no conoce estas posibilidades, hace a la ligera el diagnóstico de "vitiligo", después de ver sólo las manos, preguntar si el paciente "es nervioso" y oírle contestar que sí lo es, como contesta por lo demás la mayor parte de las personas que van a ver al médico. Entonces, el tratamiento es "meladinina" local, algún "ataráxico" de moda y el consabido: "no se preocupe", o "no sea usted tan nervioso".

Otros síntomas. No los hay o los existentes no tienen relación con la dermatosis. El grado de preocupación es variable. Nunca hemos observado entre esas personas una angustia como la del enfermo de vitiligo y en general colaboran en las indicaciones que reciben del médico.

Histopatología. En los pocos casos que se ha podido hacer el estudio histopatológico se han confirmado los datos ya conocidos: dermatitis aguda o en regresión, desaparición del pigmento de las células basales en unas zonas y aumento en otras zonas, con invasión de las otras capas del epitelio y aún de la dermis por el pigmento que regresa diríamos "en una forma atropellada" y no se

FIG. 10. El mismo caso. Repigmentación espontánea en el dorso de las manos.

acomoda adecuadamente. Seguramente que estudios histopatológicos más finos, especializados y estudios histoquímicos, podrían dar datos interesantes sobre las fases de la discromia y sobre el modo de acción de la hidroquinona sobre la melanogénesis.

Tratamiento. No tiene nada de particular. Suspender el tópico nocivo, no usar otros medicamentos que no se indiquen, protección de la radiación solar en lo posible, nada de corticoesteroides, por el temor del "rebote" siempre posible, tópicos inertes si hay dermatitis, tal vez pequeñas dosis de cloroquinas contra la acción solar y contra la discromia, las cremas con agua oxigenada de la dermatología clásica, que no hacían estos daños, más la acostumbrada

psicoterapia superficial que, en general, da buenos resultados al dermatólogo, incluyendo la recomendación de "un poco de paciencia". Por lo común hay mejoría espontánea, aunque lenta y a veces no completa.

En resumen, la hidroquinona que fue empleada en la fotografía desde 1880, provocó una dermatosis ocupacional al ser usada como éter monobencílico de hidroquinona en la fabricación del hule en 1938, se propuso como agente terapéutico posteriormente por el optimismo de algunos científicos, pero se debe reconocer a la fecha como agente patógeno indudable. Nadie que conozca estos hechos querrá correr los riesgos que implica su uso.

Muchos trabajos sobre este tema terminan con la misma pregunta: ¿Cuál será el mecanismo de acción de la hidroquinona como inhibidor de la melanogénesis? Ojalá que hoy o más tarde esta pregunta pueda ser contestada pues contribuiría al adelanto de nuestros conocimientos sobre este curioso proceso metabólico en el que intervienen tantos factores, unos conocidos y otros no.

REFERENCIAS

1. Ayres, III. S.: *Report of the therapeutic evaluation committee. The value of benoquin in Chloasma.* Pacific Dermatological Association. Seventh Annual Meeting (Proceedings). August 22nd to August 24th. 1955. Mexico City, Mexico.
2. Brun, R.: *Contribution à l'étude de la dépigmentation expérimentale* (1era. communication). Résultats preliminaires. Dermatologica. *118:* 202, 1959.
3. Cañizares, A.; Uribe-Jaramillo, F. U., y Kerdel-Vegas, F.: *Leukomelanoderma Subsequent to the Application of Monobenzyl Ether of Hydroquinone.* A Vitiligoid Reaction Observed in Colombia an Venezuela. A. M. A. Arch. Derm., *77:* 220, 1958.
4. Denton, C. R.; Lerner, A. B., y Fitzpatrick, T. B.: *Inhibition of melanin formation by chemical agents.* J. Invest. *18:* 119, 1952.
5. Dorsey, C. S.: *Dermatitic and Pigmentary Reactions to Monobenzyl Ether of Hydroquinone.* Report of Two Cases. A. M. A. Arch. Derm. *81:* 245, 1960.
6. Ito, M.: *Monobenzylether-Hydroquinone Leukomelanodermia.* Tahuku J. Exper. Med. *65:* 64, 1957.
7. Latapí, F., y Charua, E.: *Dermatitis por Hidroquinona.* III Congr. Iber. Lat. Amer. Derm. México. Carta Dermatológica. *4:* 16, 1957.
8. ————: *Dermatitis por Hidroquinona.* Mem. III Congr. Iber. Lat. Amer. Derm. México, D. F., 1959, pp. 366.
9. Lerner, B., y Fitzpatrick, T. B.: *Treatment of Melanin Hyperpigmentation.* J. A. M. A. *152:* 577, 1953.
10. Lorincz, A. L.: *Studies of the inhibition of melanin formation.* J. Invest. Derm. *15:* 425, 1950.
11. Oetel, J. H.: *Die Hydrochinonvergiftung.* Arch. f. Exper. Path. u Pharmakol. *183:* 319, 1936.
12. Oliver, E. A.; Schwartz, L. y Warren, L. H.: *Occupational Leukoderma.* Preliminary Report. J. A. M. A. *113:* 927, 1939.
Arch. Derm. Syph. *42:* 993, 1940.
13. Sidi, E., et Bourgeois-Spinasse, J.: *Dépigmentations consécutives aux applications d'hydroquinone-monobenzyléther.* Sém. Hop. Paris. *34:* 417, 1958.
14. Siemens, H. W.: *Beobachtung der Dsychromia in confetti.* (Vitiligoid ex usu Benoquini) en Europa. Hautarzt. *9:* 532, 1958.
15. Schwartz, L.; Oliver, E. A., y Warren, L. H.: *Occupational Leukoderma.* Pub. Health Rep. *55:* 1111, 1940.
16. Schwartz, L.: Comunicación personal. *Curso de Dermatosis Ocupacionales.* Sociedad Mexicana de Dermatología. 1945.

GACETA MEDICA DE MEXICO
Tomo XCI. Nº 3
Marzo de 1961

HIDROQUINONA

COMENTARIO AL TRABAJO DEL DR. FERNANDO LATAPI

Dr. José Laguna G.

En el trabajo del Dr. Latapí hay dos ángulos de interés: por un lado, el aspecto dermatológico estricto y, por otro, el relacionado con la fisiopatología de estas lesiones cutáneas. En cuanto a las consideraciones dermatológicas, creo que deben hacerlas quienes cultivan esta especialidad; acaso, en este aspecto, me gustaría saber simplemente cual es el porcentaje de personas que después de usar la hidroquinona desarrollan una discromía, después de que tiempo o dosis, si hay susceptibilidades individuales específicas e incluso si existen casos (que posiblemente es más difícil que lleguen al dermatólogo) en los cuales la hidroquinona sirvió para lo que se le anuncia y que no haya dejado secuelas. Creo sin embargo, que desde mi punto de vista estos aspectos dermatológicos son de importancia secundaria; bastaría con educar al público a no usar este tipo de medicamento agresivo para que el problema quedara prácticamente resuelto. Lo de mayor interés, por lo tanto, es la planteación de los problemas de fisiopatología de esta peculiar secuencia dermatológica con decoloración inicial e hiperpigmentación o discromías, en que alternan la acromía y la hipercromía desordenadas.

Hasta donde sabemos, no se ha explorado la actividad de la hidroquinona en los pasos bioquímicos más conocidos que culminan con la formación de melaninas en la piel y que se muestran en la proyección, basada en los trabajos de Lerner. Las melaninas constituyen un grupo de sustancias que forman los pigmentos oscuros de la piel y el cabello; su composición exacta se desconoce; en rigor, se trata de polímeros complejos que se pueden formar a partir de diversos metabolitos; en los seres humanos predominan las dopa-melaninas, pero también se observan las adrenalina-melaninas, las acidohomogentísico-melaninas, etc. Las melaninas suelen ser de color café cuando están reducidas y de color negro si están oxidadas. Como son verdaderos polímeros, se trata de compuestos muy insolubles y en los tejidos existen como combinaciones con proteínas que se presentan al microscopio como gránulos esferoidales. Las melaninas se forman con gran facilidad a partir de la tirosina, por acción de la tirosinasa, enzima con

cobre muy abundante en tejidos vegetales y animales. Se ha abandonado ya el antiguo punto de vista de que es la dopa oxidasa la enzima clave en el metabolismo de las melaninas, al actuar sobre la dopa. Entre las reacciones que conducen a la formación de melaninas, las dos primeras dependen estrictamente de la actividad de la tirosinasa; el resto proceden de manera espontánea siguiendo lineamientos autocatalíticos.

En esta situación, es de interés conocer el efecto de la hidroquinona sobre el metabolismo de las melaninas o utilizarla como un agente que permita conocer mejor dicho metabolismo. En efecto, la hidroquinona se ha reconocido como una sustancia incolora que, al oxidarse, forma la quinona de color amarillo. La reducción y oxidación de estas dos sustancias, quinona e hidroquinona, son reversibles; la hidroquinona tiene claras propiedades reductoras; todos la hemos conocido inicialmente como revelador fotográfico ya que reduce a plata metálica el halogenuro de plata de la emulsión impresionada por la luz. Además, la hidroquinona, y en esto simplemente comparte una actividad genérica de los fenoles y las aminas aromáticas, es un poderoso antioxidante o sea inhibe los procesos de cadena que causan la oxidación de muchas sustancias. La hidroquinona no actúa simplemente a modo de sacrificio dejándose oxidar de preferencia a las otras sustancias, puesto que actúan en dosis mínimas; su efecto consiste en reaccionar y destruir intermediarios de tipo de radical libre, con lo que se detiene la reacción. Esto se ha demostrado con todo detalle para la inhibición, por medio de la hidroquinona, de la autooxidación del benzaldehido, impidiendo que se convierta en ácido benzoico.

Estos son unos cuantos datos de lo que se conoce sobre melaninas y sobre hidroquinonas y que tiene relación con el trabajo que comentamos. Pero, ¿cómo utilizar la información proporcionada por los dermatólogos para aclarar los problemas existentes en la bioquímica de las melaninas? Evidentemente hay que plantear experimentos en un animal susceptible, en el que se puedan obtener muestras de piel para análisis de metabolitos, de enzimas y de las tendencias de formación de intermediarios. Es preciso analizar por separado las zonas acrómicas de las hipercrómicas en los distintos momentos de la evolución. Analizar las melaninas depositadas; comprobar si están en estado reducido u oxidado; si las proteínas a las que se adhieren son más o menos solubles, de acuerdo con el tipo de lesión. Sería muy útil el estudio del sistema utilizando tirosina marcada para estudiar su conversión a los distintos intermediarios postulados. La segunda parte del estudio deberá comprender la ejecución de estos experimentos a la escala *in vitro* y probar no sólo la hidroquinona sino otros muchos agentes antioxidantes o, aún a lo inverso, agentes que promueven la oxidación.

Es así como, a partir de una observación clínica, por una parte se ha despertado una natural curiosidad en quienes participaron en ella, pero al mismo tiempo, se abren numerosos caminos, llenos de sugerencias, para los investigadores que deseen profundizar en este interesante campo del metabolismo pigmentario.