

Urea y extractos naturales para la humectación del pie diabético

Evaluation of cream composed of urea and natural extracts of *R. Officinalis*,
C. Lechleri and *A. Vera* for humidifying the skin in diabetic foot

Dra. *Janeth Rojas de Soca, *²Alicia de Atencio.

*¹Médico Cirujano, Esp. y M.C. en Epidemiología. Ph.D. Ciencias de la Salud. Post-Doct. Estrés Oxidativo y Enfermedades. Investigador Titular. Director Médico Jerico c.a.

*²Médico Cirujano, Esp. y M.C. en Hematología y Genética Médica. Ph.D. Docente Investigador Titular de la Universidad del Zulia.

Recibido: 20/07/2010

Aceptado: 20/09/2010

Resumen

Resumen: Los formulados a base de urea han demostrado ser efectivos en el restablecimiento de las condiciones fisiológicas de la piel. En este estudio clínico, mono-céntrico prospectivo se le aplicó una formulación en crema a base de urea y principios activos naturales a 40 pacientes diabéticos y se evaluó la respuesta cutánea desde el punto de vista clínico. Los resultados de las valoraciones clínicas mostraron la efectividad y la buena tolerabilidad de la formulación al disminuir las manifestaciones clínicas propias de la piel del pie diabético, eliminó especialmente la hiperqueratosis, sequedad y la descamación. Demostró su capacidad para mejorar significativamente ($p < 0,05$) las propiedades biofísicas de la piel (humedad y pH) en los pacientes diabéticos. Mejoró significativamente ($p < 0,05$) la función barrera de la epidermis lo que contribuye a disminuir el riesgo de infecciones secundarias al rascado y la excoriación. La formulación humectante en crema demostró eficacia, tolerancia, rapidez de acción y cosmeticidad excelentes.

Palabras clave: urea, pie diabético, diabetes mellitus, piel seca, hiperqueratosis.

Abstract

Abstract: Topical medications using urea has been useful to reestablish skin physiological conditions. In this prospective, mono-centric clinical trial we apply a formulation based on urea and natural extract of *R. officinalis*, *C. lechleri* and *A. vera* to 40 diabetic patients. The skin clinical response was evaluated after and before the medication. Optimal results was found in patients, the assayed formulation reduced the pathological symptoms characterizing diabetic foot skin. In particular hyperkeratosis, dryness and scaling. Formulation was shown it ability to significant ($p < 0,05$) improve the bio-physic characteristics of the diabetic skin (pH and moisture). In addition it was significant ($p < 0,05$) improved the barrier function of the skin with the consequent protective effect. The formulation shown it excellent moisturizing, tolerability, fast action, and cosmetic properties.

Keywords: urea, diabetic foot, diabetes, diabetes mellitus, dry skin.

Introducción

Existen varios mecanismos complejos en la piel que mantienen el estado de hidratación esencial de la epidermis, sin embargo, muchos factores contribuyen a alterar la barrera del estrato córneo (SC) y a aumentar la tasa de pérdida de agua. La exposición a condiciones adversas, incluidos el frío, el clima seco, el lavado frecuente

con jabón y agua caliente y la exposición a tensoactivos o productos químicos irritantes así como a solventes, puede causar sequedad y alteraciones en la piel. Se estima que el 20% de la población ha heredado genes que le impiden a la piel retener una buena cantidad de agua. Además, si las personas se exceden con el lavado, barren

con los humectantes naturales de la piel, que no logra entonces retener el agua. Esto no solo la vuelve más vulnerable y propensa a las alergias cutáneas, sino que también le impide cumplir su función principal: proveer al organismo de una barrera efectiva contra las agresiones del medio ambiente (Savic *et al.*, 2004). La urea aplicada tópicamente, tiene efectos beneficiosos sobre la estructura y fisiología de la piel así como efectos terapéuticos en muchas enfermedades cutáneas como por ejemplo la radioprotección, psoriasis, la ictiosis o el eczema crónico (Masferrer *et al.*, 2010; Loden, 2003; Petres *et al.*, 1990).

En los pacientes diabéticos los cambios neurológicos y de la piel suelen ocasionar úlceras en los pies, riesgo de heridas no detectadas y excoiaciones que contribuyen a deteriorar la función de la piel y facilitan la entrada de gérmenes y la ulceración. La enfermedad produce cambios en la sudoración y secreción de los lípidos, ocasiona la reducción de cerámidas y pérdida de aminoácidos, elementos que en conjunto ayudan a evitar la pérdida de agua, manteniendo la hidratación óptima de la piel, además descompone el pH cutáneo alterando la capa protectora llamada manto ácido y produce xerosis. Estas alteraciones suelen ocasionar úlceras en los pies, riesgo de heridas no detectadas y excoiaciones que contribuyen a deteriorar la función de la piel y facilitan la entrada de gérmenes y la sobre-infección por ser un grupo de personas especialmente susceptibles (Slovenkai, 1998; Caputo *et al.*, 1994). Es por ello que se realiza este estudio, con el objetivo de valorar en forma clínica la eficacia de una fórmula humectante a base de urea al 10% y humectantes naturales con pH 5,5, aplicada en los pies afectados por la hiperqueratosis y la resequedad extrema de personas con Diabetes mellitus (tipo 1 y 2) con la finalidad de lograr aumentar el contenido de agua y prevenir el deterioro del SC de la piel de los pies de los diabéticos.

Pacientes y métodos

La fórmula humectante en crema a evaluar contiene los principios activos siguientes: Extractos de *Rosmarinus officinalis* (Romero), *Croton lechleri* (Sangre de drago) y *Aloe vera* (Sábila), Urea 10%, Aceite de Linaza, Aceite de almendras dulces, Vitamina E, Propilenglicol, Glicerina y otros excipientes considerados hidratantes.

Diseño experimental y aspectos éticos

El estudio se llevó a cabo en la consulta de diabetes del Departamento de Investigaciones Clínicas (IC) de La Universidad del Zulia (LUZ). El estudio clínico mono-céntrico, prospectivo se realizó en concordancia con lo establecido por la Declaración de Helsinki, última versión correspondiente a la Asamblea Medica Mundial.(WMA 2004). Para garantizar su cumplimiento el protocolo fue revisado y evaluado desde el punto de vista metodológico, científico y ético por un Comité de Revisión y Ética del departamento de IC de LUZ en la consulta de atención al paciente diabético, el cual hizo el dictamen del cumplimiento de los principios éticos de la investiga-

ción. Este tuvo vigencia durante el período que abarco el estudio.

Criterios de inclusión: Sujetos de ambos géneros y sin distinción de etnias que accedieron a participar en el estudio con edades entre 20 y 50 años. Peso corporal normal para la talla. Ausencia de manifestaciones clínicas relevantes en el interrogatorio y examen físico para los voluntarios sanos y en el caso de los pacientes, tener diagnóstico confirmado de diabetes tipo 1 o 2 y manifestación de alteraciones en los pies a nivel epidérmico. Además debían estar de acuerdo en participar en el estudio y manifestarlo por escrito mediante la firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión: Pacientes que no cumplieran con los criterios de inclusión. Antecedentes de enfermedades agudas significativas en los últimos 30 días. Antecedentes de enfermedades crónicas. Administración del algún fármaco en investigación en los últimos 45 días. Uso de algún medicamento o suplemento durante los 15 días antes de entrar al estudio. Donación o pérdida de sangre superior a 400 mL durante 12 semanas previas al estudio. Reacciones adversas o de hipersensibilidad a algún fármaco. Antecedentes de alcoholismo o consumo de alcohol en las 24 h previas al estudio. Consumo de cigarros (mayor de 10 cigarros al día).

Criterios de salida: Abandono voluntario antes de concluir 15 días de tratamiento. Aparición de algún criterio de exclusión. Aparición de cualquier evento adverso. Necesidad de comenzar a consumir algún medicamento durante el curso de la terapia. Fallecimiento.

Selección de los voluntarios sanos y de pacientes

En una primera fase del estudio se escogió al azar un grupo de 60 personas voluntarias sanos (70%) y con diagnóstico de diabetes (30%) con la finalidad de valorar la tolerabilidad cutánea y cosmetividad del producto mediante la prueba de contacto para detectar alergias o irritaciones a repetición en humanos (*Repeated insult patch test* (RPIT)) con el empleo de una escala de 0 a 3 en la que 0 correspondió a una valoración mala; 1, moderada; 2, buena, y 3, excelente. Posteriormente se realizó un estudio prospectivo con 40 pacientes diagnosticados con diabetes Mellitus (tipo 1 y 2) que presentaron, prurito local y alteraciones propias de la piel de sus pies a saber: hiperqueratosis, sequedad, descamación, erosión, eritema, y pequeñas ulceraciones sin comprometimiento de la hipodermis. Cada criterio clínico se valoró de acuerdo con una escala de cuatro puntos (0, ausente; 1, mínimo; 2, moderado, y 3, intenso) según el grado de la signo-sintomatología encontrada. La sequedad cutánea se midió mediante una escala visual analógica (EVA) de 1 a 10 sin divisiones, en la que 0 correspondió a la normalidad y 10, a la máxima sequedad. Clínicamente, una piel bien hidratada es resistente, flexible y de aspecto agradable, luminosa, suave y lisa al tacto, su hidratación es el reflejo del equilibrio entre los aportes y las pérdidas de agua.

Para medir el porcentaje de humedad cutánea se utilizó el Dermo Scan SC-110; esta se midió a los 10 minutos después de aplicar por primera vez la formulación humectante en crema y al mes de tratamiento, cuyo valor normal se ubica en 10 a 15%; el estado óptimo de hidratación del SC se ubica en el orden del 13%, el cual condiciona las cualidades mecánicas y estéticas de la piel. Por debajo de 10 se considera deshidratada.

El pH de los pies fue medido con Skin pH-Meter, antes y después de un mes de tratamiento. A todos los pacientes se les indicó como primer paso una limpieza y una exfoliación suave de la capa cornea, esto solo al inicio del estudio debido a que el SC normal tiene de 12 a 15 capas de células; pero en situaciones extremas de deshidratación, como en el caso de las personas diabéticas, llega a tener hasta 40 o 60. Esto forma un manto denso de células muertas, partículas de polvo y otras impurezas que impiden la respiración de la piel y la correcta penetración de los ingredientes activos de la fórmula humectante.

Esquema de tratamiento

Posteriormente se aplicó el producto durante un mes, dos veces al día, en la mañana y antes de dormir, después de lavar los pies como habitualmente lo hacen. Se calcularon diferentes parámetros descriptivos para las variables analizadas (media y desviación estándar para los valores paramétricos y mediana, valor mínimo y máximo para los valores no paramétricos). Para comparar los resultados del grupo experimental, teniendo en cuenta la variable en cuestión, se utilizó un ensayo de homogeneidad de varianzas (ensayo de Levene) y posteriormente un ANOVA de clasificación simple y el ensayo de Duncan o el ensayo de Kruskal Wallis seguido del ensayo de Dunnet para determinar las diferencias entre los grupos. Los datos se procesaron utilizando el paquete estadístico STATISTICA (versión 6) para WINDOWS.

Resultado

Resultados

El total de la muestra estuvo constituida por 40 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, cuyas edades oscilaron entre 20 y 50 años de edad, predominando el grupo de pacientes entre 40 y 50 años (56.8%). El sexo predominante fue el masculino con 53.8%. De la totalidad de pacientes estudiados el 52.5% (21) fueron pacientes con Diabetes tipo 1, el 47,5% con Diabetes tipo II. En la valoración RPIT realizada en voluntarios, no se detectó ninguna reacción de irritación ni sensibilización. En el estudio prospectivo realizado en 40 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2 todos presentaron hiperqueratosis y sequedad así como también un pH alcalino (tabla 1).

En las mediciones de Humedad Relativa (HR) de la piel realizadas a los 40 pacientes antes del tratamiento se obtuvieron valores entre 7 y 9,5% (promedio 8,5 %), a los 10 minutos del primer día de tratamiento se observó la humectación de la piel de 11,6% en el 78% de los pacientes el resto del grupo obtuvo valores entre 10,7 y 11,4% de HR, con diferencias significativas ($p < 0,05$) con respecto a la medición a tiempo cero. Este valor se elevó alcanzando un promedio entre 13,7 a 14 % (promedio 13,9 %) en el 100 % de los pacientes o grupo experimental al mes de tratamiento (Fig.1) con diferencias significativas ($p < 0,05$) con respecto al valor determinado a tiempo cero. Todos los criterios evaluados clínicamente experimentaron una mejoría significativa ($p < 0,05$) al mes de tratamiento a saber: La hiperqueratosis, erosión, sequedad y ulceraciones desaparecieron en todos los pacientes; la descamación estuvo ausente en el 90,95%, mínimo en el 7,2% y moderado en el 1,85%, el eritema, de 80% pasó a estar ausente en el 75% mínimo en el 5% de los 40 participantes. El prurito desapareció en el 86,7% y mínimo en el 13,3% (Fig. 2).

Tabla 1. Magnitud de los síntomas evaluados en pacientes con diabetes mellitus antes del tratamiento

Criterio	No	Resultados de la evaluación			
		%	Intensidad de signo-sintomatología: valor según escala en (%)		
Hiperqueratosis	40	100	2 (45)	3 (55)	
Sequedad	40	100	(8,5) promedio		
Descamación	30	75	2 (35)	3 (40)	
Eritema	32	80	2 (40)	3 (40)	
Ulceraciones superficiales	14	35	2 (25)	3 (10)	
Erosiones	34	85	1 (2)	2 (18)	3 (65)
Prurito	24	60	2 (45)	3 (15)	
pH (entre 7 y 7,5)	40	100			

Leyenda: Los datos corresponden a 40 pacientes con diabetes mellitus. La intensidad de cada criterio evaluado se valoró según la escala descrita en materiales y métodos.

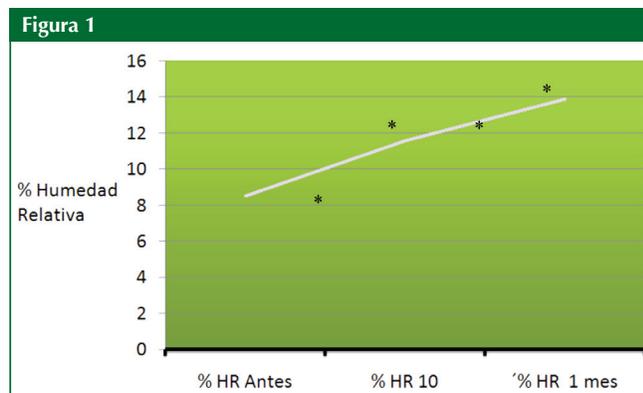


Figura 1. Valores promedio de humedad relativa (HR) de la piel en 40 pacientes con diabetes mellitus, antes del tratamiento, a los 10 minutos (HR 10) y al mes de tratamiento (HR 1 mes). * Diferencias significativas ($p < 0,05$) con respecto al tiempo cero.

El pH al inicio estuvo por encima de 7 en todos los pacientes recuperándose al mes de tratamiento en valores entre 5,5 y 6,5. Todos los pacientes valoraron la eficacia, tolerancia, rapidez de acción y cosmética del producto como excelentes.

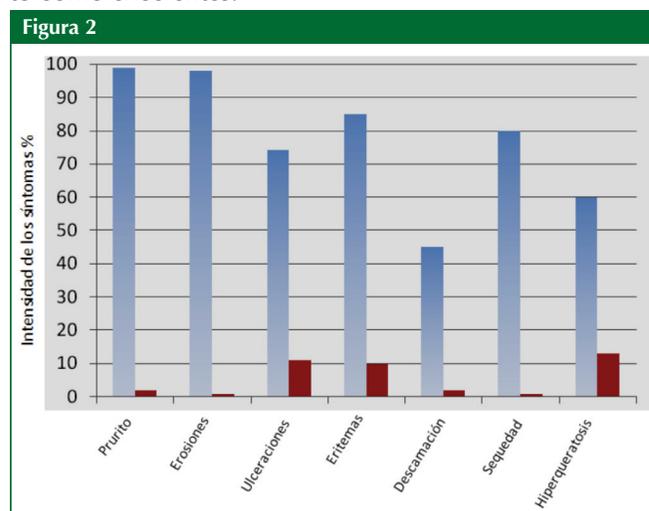


Figura 2. Valores, en porcentaje de la remoción de la signo-sintomatología antes y después del tratamiento bajo estudio. *Diferencias significativas ($p < 0,05$) con respecto al tiempo cero.

Discusión

Dentro de los factores que contribuyen a la reducción de la capacidad de retención de agua está el déficit de urea en la piel. La urea es un componente natural de la epidermis, y forma parte del Factor natural de hidratación (FNH). Se ha encontrado que en personas con la piel seca, tienen un 50 % menos urea que las personas de piel sana. Esta carencia produce un aumento de la pérdida de agua transepidérmica y finalmente una deshidratación de la piel con sus síntomas típicos (Ferré *et al.*, 2007). Un reciente estudio realizado por el Departamento de Dermatología de la Universidad Westfälische Wilhem, de Alemania, demostró que cuatro semanas de tratamiento con lociones con un contenido de urea del 10% permiten reducir significativamente la sequedad de la piel y sus síntomas asociados, como el prurito (Ferré *et al.*, 2007). Lo anterior coincide con los resultados encontrados con la aplicación del formulado ensayado en este trabajo. La urea es una sustancia conocida por sus propiedades beneficiosas para la hiperqueratosis y/o sequedad cutánea, que ha demostrado objetivamente su capacidad para mejorar las propiedades biofísicas de la piel afectada por estos procesos (Raab, 1997). Cuando disminuye la cantidad de urea en la epidermis (como ocurre en algunos procesos dermatológicos) tiene lugar una pérdida de la capacidad del SC para retener agua y humidificar la piel con la consecuente aparición de rugosidad, tirantez, descamación e irritación. En pacientes con diabetes mellitus, existe además de un déficit de

urea, una falta de ácidos grasos esenciales que influye sensiblemente en las alteraciones de la piel. Esta carencia da lugar a una alteración en las ceramidas, la llamada barrera lipídica del SC, que tienen también una importancia esencial en la regulación de la humedad de la piel. Son importantes además para la regeneración celular por su elevada proporción de ácido linolénico que posee propiedades demulcentes (suavizantes y protectoras de las partes irritadas) y emolientes (que suavizan la piel formando una capa sobre la misma que impide la vaporización del agua) y por su contenido en ácido linoléico y gamma-linolénico que le dan estabilidad a esta barrera de permeabilidad por lo que el normal funcionalismo de la piel depende también de un suficiente abastecimiento de ácidos grasos esenciales (Rippke, 2004). La formulación ensayada aporta además de la urea sustancias ricas en ácidos grasos esenciales que probablemente contribuyan a lograr el efecto terapéutico.

Investigaciones recientes han podido demostrar que estos ácidos grasos aplicados en la piel, se incorporan en la epidermis a la estructura lipídica y de esta manera dan lugar a la regeneración de la función de la barrera deteriorada en personas con piel seca; este efecto facilita la penetración de los componentes de preparados utilizados como humectantes. Por otro lado regulan la cohesividad del SC anulando los puentes de hidrógeno que cohesionan las queratinas, y la permeabilidad e integridad de la barrera epidérmica (Faulí, 2002). Desde el punto de vista técnico se presenta el inconveniente de que este tipo de ácidos grasos son fácilmente oxidables, por ello se necesita la presencia de antioxidantes. Entre los más importantes se mencionan en el *American Journal of Clinical Nutrition* (2003) los beneficios de la aplicación tópica de la vitamina E en comparación con las dosis orales de la misma ya que por ser liposoluble la vitamina E, se deposita en la membrana celular y actuaría a este nivel directamente.

El pH ácido (5,5) es otro factor importante a tener en cuenta para la hidratación de la piel ya que se correlaciona con el contenido en agua y la humedad de la piel. Se ha descrito desde hace muchos años que sobre la superficie de la piel existe un complejo físico-químico de carácter funcional, que se ha denominado "manto ácido", formado por el manto aéreo y la emulsión epicutánea (Pillsbury y Rebell 1952). El manto aéreo corresponde a la capa gaseosa constituida por CO_2 proveniente del metabolismo celular y vapor de agua. La emulsión epicutánea impregna las células superficiales, en ella se diluyen la mayoría de los metabolitos de la piel. El pH cutáneo varía entre 4,5 y 5,9 en la superficie y depende en gran parte del contenido de ácido láctico y ácido úrico provenientes del sudor, aminoácidos dicarboxílicos (glutámico-aspártico) y ácidos grasos libres de bajo peso molecular (propiónico, butírico y pentanoico); estos últimos son sólo un pequeño factor ya que son muy poco solubles en agua (Tsai y Maibach, 2000). Como puede observarse en la tabla 1, la formulación restableció el va-

lor del pH de la piel a su pH fisiológico lo cual restablece el equilibrio de este 'órgano.

El pH ácido tiene una función primordial en el equilibrio funcional de la capa córnea, ya que activa las enzimas para sintetizar los lípidos epidérmicos necesarios para la cohesión del SC. Se sabe que el uso de cosméticos, de cualquier tipo, determina valores levemente más alcalinos (Rieger, 2000; Klein *et al.*, 1990) lavar la piel con productos que tengan un pH neutro (pH 7) o un pH alcalino (>pH 7) puede alterar la capa protectora ácida; una crema o loción alcalina permanece en la piel durante horas, incluso puede tener un efecto duradero sobre la función de barrera y quizá origine irritaciones en la piel, prurito y dermatitis de carácter inespecífico. Los jabones son sales de sustancias altamente alcalinas como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio y ácidos débiles como ácidos grasos saturados, no saturados o hidroxilados. El uso de estos jabones puede dañar la película hidrolipídica y reseca la superficie de la piel al extraer lípidos, alterando también el pH normal. Estos efectos serán más dañinos si la temperatura del agua empleada es muy elevada. Un pH ácido por el contrario, fomenta la regeneración de la barrera después del daño por estrés mecánico o químico, además los valores ácidos de 3,8 son bacteriostáticos. Según algunos autores, si medimos presencia de *Staphylococcus aureus* y *albus* al cambiar el pH de 7 a 5, obtenemos una disminución del conteo de bacterias en cultivos. En general, las bacterias se desarrollan mejor en un pH neutro, favoreciendo el crecimiento de propionibacterias, entre otras.

En condiciones normales el SC contiene 10 a 20% de agua, en equilibrio con la humedad ambiental. El nivel crítico es de 10% para evitar daño epidérmico por pérdida de flexibilidad (Klein *et al.*, 1990; Wiechers, 2000 Triebkorn y Gloor, 1993). Para mantener la humedad y flexibilidad del SC, la epidermis proporciona el FNH, grupo de sustancias químicas con la capacidad de captar 3 ó 4 veces su propio peso en agua. El contenido de agua del SC disminuye cuando el FNH está disminuido, y se aprecia como piel xerótica. Algunas enfermedades pueden alterar estos procesos naturales de humectación de la piel que se caracterizan por un estado o comportamiento anormal del SC donde la falta del factor humectante es la principal causa, especialmente la urea que se encuentra reducida en un porcentaje de hasta un 50% (Ferré *et al.*, 2007).

Las personas que padecen la enfermedad de diabetes, suelen presentar alteraciones cutáneas, siendo las más frecuentes la sequedad y la descamación de la piel, así como la esclerosis y la pérdida de elasticidad cutánea (Slovenkai 1998; Sakai *et al.*, 2005) lo cual corroboramos al analizar la muestra de pacientes en estudio. En estos pacientes, se presenta además una complicación grave que se conoce como pie diabético debido al padecimiento de varios tipos de neuropatías que se asocian a la aparición de úlceras en el pie (Caputo *et al.*, 1994; Yoon

et al., 2002). La artropatía de Charcot juega un papel significativo en la aparición de infección en estos pacientes, disminuyen las respuestas vasomotoras y glandulares con la consiguiente alteración de la hidratación y regulación térmica de la piel, lo que genera cambios en sus características, tales como sequedad, resquebrajamiento, edema y fisuras que constituyen una puerta de entrada para la infección (Bridges y Deitch, 1994).

La restitución de la humedad y pH de la piel en estos pacientes ejerce un papel preventivo a la aparición de estas lesiones.

Conclusiones

Los resultados de las valoraciones clínicas muestran la efectividad y la buena tolerabilidad de la formulación al disminuir las manifestaciones clínicas propias de la piel de los pies del diabético, elimina especialmente la hiperqueratosis, sequedad y descamación. Mejora significativamente ($p < 0,05$) la función barrera de la piel lo que contribuye a disminuir el riesgo de infecciones secundarias al rascado y la excoriación.

La formulación humectante específica para la piel de las personas diabéticas ha demostrado su capacidad para mejorar significativamente ($p < 0,05$) las propiedades biofísicas de la piel (humedad y pH) en los pacientes diabéticos. Los valores de humectación obtenidos a los 10 minutos de aplicación indican la capacidad de la piel para recuperarse por sí sola tras el tratamiento. La formulación humectante en crema posee eficacia, tolerancia, rapidez de acción y cosmeticidad excelentes.

Referencias

1. American Diabetes Association. Consensus development conference on diabetic foot wound care. *Diabetes Care* 1999; 22 (8): 1354-60.
2. American Journal of Clinical Nutrition, abril de 2003, páginas 899-906 y Federation of European Biochemical Societies, octubre 16, 1998, páginas 145-148.
3. Bridges R, Deitch E. Diabetic foot infections. *Surg Clin North Am* 1994; 74 (3): 537-55.
4. Caputo G, Cavangh P, Ulbrecht J et al. Current concepts: assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 1994; 331: 854-60.
5. Draize J, G Woodard, Calvery HD. Métodos para el estudio de la irritación y la toxicología de las sustancias aplicadas tópicamente en la piel y las membranas mucosas. *J PAHARMACOL Exp Ther.* 1944;83:311-90.
6. Faulí Camp A. Cuidados en el pie diabético. Valencia: Smith & Nephew. 2002.

7. Ferré Mirada A, Nasarre Calvo J, Trullàs Cabanes C. Emolliency with a 20% urea & Ureadyl cream increases effectiveness of psoriasis therapy. ISDIN. Barcelona. Spain. Presentado en 21st World Congress of Dermatology Buenos Aires 2007
8. Klein K, Evers H, Vob HW. Skin surface pH in the population at large measured data and correlation with other parameters.
9. Loden M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4(11):771-88.
10. Masferrer PJ, Murcia Mejía M, Vidal Fernández M, Alvarado Astudillo A, Hernández Armenteros ML, Macías Hernández V, Soto Pérez R, Mirada Ferre A. Prophylaxis with a cream containing urea reduces the incidence and severity of radio-induced dermatitis. *Clin Transl Oncol.* 2010 Jan;12(1):43-8.
11. Petres J et al. Clinical experiences of interval treatment with dermatologic agents containing urea. *Z. Hautkr.* 1990; 65(8):740-5.
12. Pillsbury DM, Rebell G. The Bacterial flora of the skin. *J Invest Dermatol.* 1952;18:173-86.
13. Raab W. Biological functions and therapeutic properties of urea. *J Appl Cosmetol.* 1997;15:115-23.
14. Rieger M. The pH of the stratum corneum: an update. *Cosmetics and Toiletries.* 2000;115(1):43-45.
15. Rippke Frank http://www.lanacion.com.ar/04/06/20/sL_611723.asp
16. Sakai S et al. Functional properties of the stratum corneum in patients with diabetes mellitus: similarities to senile xerosis. *Br J Dermatol.* 2005;153(2):319-23.
17. Savic S, Tamburic S, Savic M, Cekic N, Milic J, Vuleta G. Vehicle-controlled effect of urea on normal and SLS-irritated skin. *Int J Pharm.* 2004; 271(1-2):269-80.
18. Slovenkai M. Foot problems in diabetes. *Med Clin North Am* 1998; 82 (4): 949-71.
19. Tentolouris N, Voulgari C, Liatis S, Kokkinos A, Eleftheriadou I, Makrilakis K, Marinou K, Katsilambros N. The Moisture Status of the Skin of the Feet Assessed by the Visual Test Neuropad Correlates with Foot Ulceration in Diabetes. *Diabetes Care.* 2010 Feb 11. [en prensa]
20. Triebkorn A, Gloor M. Noninvasive methods for the determination of skin hydration. Noninvasive methods for the quantification of skin functions. 1993. p. 42-45.
21. Tsai TF, Maibach H. Water: a possible skin irritant. *Cosmetics and Toiletries.* 2000;115(2):32-35.
22. Wiechers JW. Avoiding transdermal cosmetic delivery. *Cosmetics and Toiletries.* 2000; 115(2):39-46.
23. Yoon HS et al. Quantitative measurement of desquamation and skin elasticity in diabetic patients. *Skin Res Technol.* 2002;8(4):250-4.
24. WMA. 2004. World Medical Association Declaration of Helsinki. Pages 124-129 Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *J Int Bioethique*, Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964.

Ahora más fácil y rápido
a la web de la revista

Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica



www.revistaavft.com