

---

# Azufre, compuestos y usos

---

E. SERRA-BALDRICH

A propósito de:

## Revisión del azufre.

### *Sulfur revisited.*

A.N. Lin, R.J. Reimer, D.M. Carter

*Laboratory for Investigative Dermatology, The Rockefeller University.*

*Journal of the American Academy of Dermatology, 1988; 18: 553-8.*

2 figuras, 4 tablas, 33 bibliografías.

El uso de azufre como agente terapéutico para diversos desórdenes dermatológicos data de tiempos inmemoriales. Su acción queratolítica se debe a la formación de sulfuro de hidrógeno debido a una reacción que depende de la interacción directa entre las partículas de azufre y los queratinocitos. Cuanto menor sea la partícula en tamaño, mayor será el grado de interacción y de eficacia terapéutica.

Cuando se aplica tópicamente, el azufre induce diferentes cambios histológicos, que incluyen hiperqueratosis, acantosis y dilatación de la vascularización dérmica.

Existe un estudio que muestra que el azufre es comedogénico cuando se aplica en la piel humana y del conejo, hechos que no han podido reproducirse en otros trabajos.

Aproximadamente un 1% del azufre que se aplica tópicamente se puede absorber de modo sistémico.

Los efectos adversos de los preparados de azufre para administración local tópica son raros y generalmente se limitan a la piel. En años, sin embargo, puede existir algún caso de evolución fatal tras una extensa aplicación.

Los autores de este artículo revisan la química, efectos biológicos y uso de este elemento.

## CONCEPTO

El azufre viene siendo utilizado desde la época de Hipócrates, para uso medicinal hasta la actualidad; sin embargo prácticamente toda la literatura que poseemos ha sido escrita hace muchos años, sin actualizarse.

Es un elemento no metálico amarillento, distribuido ampliamente por toda la superficie de la Tierra. Comercialmente es importante ya que es el origen del ácido sulfúrico, que se emplea abundantemente en las industrias químicas y en otras manufacturas.

## COMPUESTOS Y PROPIEDADES BIOLÓGICAS

Con los años se han ido desarrollando diferentes preparaciones de azufre tópico, como son el azufre precipitado y el azufre sublimado. Ambos contienen azufre en grados definidos de pureza, 99,5% en una base anhidra.

El azufre sublimado se prepara por la conversión directa del azufre desde fase sólida a gas, proceso conocido como sublimación. El vapor que se desprende, posteriormente es condensado para formar un fino polvo amarillo. Este azufre sublimado puede seguir

posteriormente diversos caminos, uno de los cuales consiste en hervirse con lima y agua y añadiendo ácido clorhídrico se convierte en azufre precipitado.

En la figura 1 se observan los distintos caminos que sufren las preparaciones de azufre (1).

El azufre sublimado difiere del precipitado en sus propiedades físicas:

. *Azufre sublimado, lavado, o flor de azufre*: partículas grandes, eficacia terapéutica relativa, color amarillo, gusto ligeramente ácido, no se disuelve en agua ni en alcohol, y levemente en aceite de oliva (10%). El azufre lavado es el azufre sublimado tratado con amoníaco diluido y después por agua hirviendo.

. *Azufre precipitado* o magisterio de azufre o leche de azufre: partículas pequeñas, eficacia terapéutica superior, color amarillento-blanquecino, insípido, insoluble en agua, levemente soluble en alcohol, soluble 1 en 100 de aceite de oliva. Por encontrarse en estado de dispersión, se disuelve en forma más completa en todos los disolventes del metaloide. A dosis inferiores al 5% es queratoplásico y a superiores es queratolítico. Es incompatible con compuestos de mercurio. Presenta fotosensibilidad e hidroscofia. Se disuelve fácilmente en sulfuro de carbono.

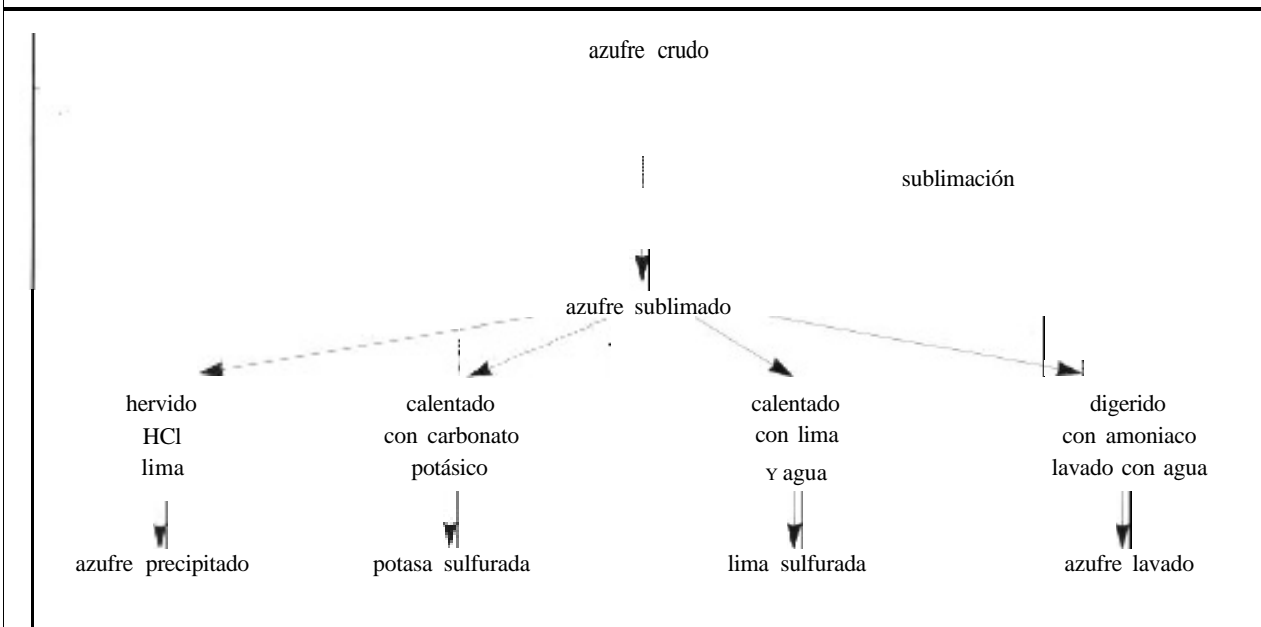
El azufre coloidal consiste en diminutas partículas que son aún más pequeñas que el azufre precipitado (1

a 100 nm) y pueden estar suspendidas en una solución coloidal. Se ha considerado que es la forma más activa del azufre hasta la fecha, aunque se utiliza menos que el azufre precipitado.

Hoy en día se tiende a utilizar el llamado *bioazufre*, existente en forma de polvo y de líquido, que tiene mayor difusión y actividad cutánea. El bioazufre fluido contiene un derivado hidrófilo de ácidos grasos que le hace ser soluble en agua, alcohol y aceites; se utiliza habitualmente a concentración del 2%, y tiene las mismas acciones e indicaciones que el azufre.

Otras preparaciones pueden incluir la *potasa sulfurada* (*hígado de azufre, trisulfuro potásico, polisulfuro potásico*) que es una mezcla de polisulfuros de potasio y otros compuestos sulfurados potásicos, incluso sulfitos y tiosulfatos. Contiene un 42-45% de azufre y absorbe humedad y dióxido de carbono por exposición al aire. Se emplea como irritante local suave y parasiticida. Aplicado directamente sobre la piel disuelve la epidermis y el pelo. Se emplea en forma de loción, en acné y como escabificada.

*La solución de Vlemincx* contiene como principio activo fundamental el pentasulfuro cálcico, el cual proporciona azufre volátil con disponibilidad total, careciendo de efectos comedogénicos; por ello se incorpora a preparados antiacneicos como máscaras, que comunican un efecto de astringencia mecánica y



**Figura 1**

de limpieza de la piel grasa, debido a la presencia de arcillas naturales absorbentes.

La acción del azufre depende de su directa interacción con la piel. Cuanto más pequeña sea el tamaño de la partícula, mayor será el área útil para la interacción y más potente será la eficacia.

En la Tabla 1 se destacan las patologías que pueden beneficiarse de la acción del azufre (1).

TABLA 1 (extraída de (1))

**Patologías que mejoran con el uso de azufre**

- Acné
- Dermatitis seborreica
- Pitiriasis versicolor
- Dermatofitos superficiales
- Escabiosis
- Rosácea
- Dermatitis perioral
- Erupciones democidóticas
- Verrugas
- Acné necrótico/foliculitis

A pesar de la larga utilización del azufre, se ha escrito muy poco sobre los efectos histológicos que ocasiona. Los hallazgos más importantes son una hiperqueratosis, acantosis y dilatación de la vascularización dérmica. En ocasiones se ha apreciado una paraqueratosis. Estas observaciones han sido interpretadas como una leve acción irritante del azufre sobre la piel.

Durante muchos años se ha considerado al azufre elemento como el remedio específico de la seborrea, sea en forma de soluciones de azufre octaédrico en carbón disulfido o como dispersión coloidal.

El efecto terapéutico del azufre en el acné o en la dermatitis seborreica podría ser el resultado de su acción queratolítica (2). El mecanismo preciso por el cual se ejerce este efecto es desconocido, pero posiblemente depende de la interacción del azufre con la cisteína contenida en los queratinocitos.



La *cistina* es un importante constituyente del estrato córneo, y esta reacción promueve la queratinización normal, por el efecto queratinoplástico del azufre cuando se aplica a bajas concentraciones.

Al aplicarse a altas concentraciones, esta misma reacción ocasiona un efecto queratolítico, ya que el sulfuro de hidrógeno rompe la queratina.

Es posible que cuando el azufre se aplica a altas concentraciones sobre la piel, exista una suficiente acumulación de sulfuro de hidrógeno que ocasiona la disolución del estrato córneo.

La acción antiifúngica del azufre se ha estudiado principalmente a cargo de los botánicos, demostrando que depende de su conversión a ácido pentatiónico ( $\text{H}_2\text{S}_5\text{O}_6$ ), el cual es tóxico para los hongos. La formación de sulfuro de hidrógeno también podría participar en esta acción.

Quando se aplica sobre la piel, el azufre se convierte en ácido pentatiónico por la participación de las bacterias cutáneas y de los queratinocitos (3). Además la actividad queratolítica del azufre podría facilitar el despegamiento de los hongos del estrato córneo.

Casi no se conoce nada sobre el mecanismo de acción del azufre en la escabiosis. Se ha atribuido a la formación de sulfuro de hidrógeno y de ácido politiónico.

El azufre posee diversas ventajas: es antiparasitario, antipruriginoso, queratolítico, queratoplástico, vasomotor y posee cualidades oxidorreductoras.

Sin embargo, se aconseja que debe ser usado con precauciones ya que posee un excesivo efecto desencadenante e irritativo.

Se han obtenido resultados interesantes utilizando derivados minerales u orgánicos del azufre, aunque el mal olor que desprenden complican su empleo. Ejemplos son los ácidos politiónicos y sus sales alcalinas, los politionatos de amonio cuaternario, y los ácidos mercaptocarboxílicos en forma de ácido, ésteres o amidas.

Con el fin de obtener nuevos agentes antiproliferativos, se ha intentado modular farmacológicamente la molécula de psoralenes para fotoquimioterapia, reemplazando uno o los dos átomos de oxígeno que posee por azufre y/o selenio. Estos nuevos heteropsoralenos muestran una intensa actividad fotobiológica en términos de inactivación del M13mp 19 RF DNA virus. Su mecanismo de acción es similar al del psoralen. Además, forman un complejo molecular con el DNA.

Quando se irradian, se forman unas fotouniones covalentes con el DNA. En particular, los análogos del azufre muestran una unión cruzada con el DNA mayor en comparación con el psoralen (4).

El *sulfuro de selenio* es particularmente eficaz en el tratamiento de la dermatitis seborreica y utilizable en el acné vulgar. Es muy tóxico por ingestión pero no se absorbe prácticamente a través del cuero cabelludo. Si la piel está desnuda puede irritarla, así como a las mucosas.

Se emplea en lociones al 2,5% en el tratamiento de la pitiriasis versicolor y en acné. En champús se usa para estados seborreicos y para el tratamiento de la pitiriasis. El sulfuro de cadmio también se usa en el tratamiento de la dermatitis seborreica, y aunque es menos irritante que el de selenio, exige las mismas precauciones en su manipulación.

El *tioxolone* es una sustancia cristalina, de color blanco o ligeramente amarillento. Es prácticamente insoluble en agua y fácilmente soluble en etanol, éter, propilenglicol e isopropanolol. Es estable en medio ácido e inestable en medio alcalino. Se emplea por sus propiedades antibacterianas, antifúngicas y queratolíticas (5).

Existen diversas combinaciones del azufre con otros agentes como el ácido salicílico, el óxido de zinc, la sulfacetamida sódica, el coaltar, el sulfato de magnesio, el resorcinol... entre otros, que incrementan su acción y limitan en ciertos casos su potencial irritativo.

### **USO CLÍNICO**

Actualmente se utiliza solamente para el acné, la dermatitis seborreica, la rosácea, la escabiosis y la pitiriasis versicolor.

Así pues el azufre mantiene su puesto en el manejo del acné pustuloso (6). No es comedolítico, y su eficacia se atribuye generalmente a la queratolisis que ocasiona.

La combinación de sulfacetamida tópica y azufre se considera una combinación eficaz y segura para el acné vulgar. Estos agentes previenen o minimizan la aparición de nuevas lesiones, así como evitan o reducen la inflamación inhibiendo el *Propionibacterium acnes*.

Existen trabajos controvertidos sobre la capacidad inductora de comedones; mientras que Mills y Kligman (7) indujeron comedones en las orejas de ratón y en la espalda de voluntarios humanos con el uso de azufre tópico, otros trabajos no han sido capaces de demostrar esta comedogenicidad (8, 9).

Con la finalidad de evitar el potencial tóxico del uso del hexacloruro de gammabenceno, se ha dispensado azufre precipitado al 5 y 10% en vaselina, para el tratamiento de la escabiosis en niños, en embarazadas y en mujeres en periodo de lactancia. Sin embargo existen pocos estudios controlados de eficacia y toxicidad.

Actualmente con la aparición de las permetrinas tóxicas con su perfil de eficacia, la utilización de ungüentos con azufre ha disminuido espectacularmente.

El azufre aplicado sobre la superficie cutánea da lugar a la formación de ácido sulfhídrico, que es reabsorbible y que en presencia de los restos de azufre forma diversos ácidos polisulfhídricos, también reabsorbibles y que gozan de la propiedad de liberar de nuevo azufre en los lugares con reacción ácida. Así pues la aplicación de azufre sobre la piel provoca en primer lugar eritema y aumento de la secreción sudoral, y posteriormente por la liberación de SH<sub>2</sub> tiene un efecto irritante, queratolítico, mucho más marcado en las dermatitis agudas que en los eccemas crónicos y en el psoriasis, seguramente porque este efecto es mucho más enérgico en medio alcalino. Este efecto queratolítico y exfoliante explica la utilidad del azufre como remedio antiparasitario en la sama y en el acné, pues abriendo las pústulas superficiales permite su vaciamiento.

Acción similar a la del azufre la tienen diversos polisulfuros; los sulfuros alcalinos son también depilantes.

Sulfamidas: el descubrimiento de la acción antibacteriana de diversos compuestos azufrados orgánicos, dio lugar a la síntesis de los numerosos preparados sulfamídicos actuales, cuya actividad antiinfecciosa está ligada al radical p-amino-fenil-sulfamida. Los compuestos de este grupo poseen una acción bacteriostática debida a su propiedad de impedir la utilización del ácido p-amino-benzoico por las bacterias (10).

Las sulfamidas en uso en dermatología pertenecen a los siguientes grupos:

- sulfamidas propiamente dichas
- grupo de las sulfo-piridinas
- sulfatazoles, mejor tolerados
- sulfodiazinas, que permiten obtener una rápida concentración elevada del medicamento
- derivados de la sulfanilamidoisoxazol
- sulfamidas de acción prolongada, con el radical para-amino-benceno-sulfonamida común

El empleo de las sulfamidas es recusable en muchos casos por las dermatitis medicamentosas que provocan con gran frecuencia.

### **FORMULACIONES CON AZUFRE (11)**

Citamos a continuación algunas de las formulaciones clásicas a base de azufre.

1. *Solución de Vlemínckx*

Contiene como principio activo fundamental el pentasulfuro de calcio. Reduce significativamente los comedones, pápulas y pústulas faciales, del cuello, pecho y espalda en pocas semanas, sin eritema o peeling.

Es compatible con antibióticos y exfoliantes y no se conocen contraindicaciones.

Se puede formular desodorizada en una máscara caolínica:

SOLUCION DE VLEMINCKX .....	.6%
alcohol alcanforado .....	.7%
Tween 20 .....	.05%
pasta de dióxido de titanio.. .....	csp 100 g

Se ha informado que el azufre absorbible, volátil, en forma de solución de cal sulfurada aventaja en uso al azufre precipitado común en varias afecciones dermatológicas que incluyen el acné, la dermatitis seborreica y los forúnculos en primer estadio (12).

2. *Sulfacetamida sódica*

Esta fórmula se prescribe para el acné vulgar, rosácea y dermatitis seborreica.

La sulfacetamida es una sulfonamida con actividad antibacteriana y el azufre actúa como queratolítico.

No debe usarse en pacientes con enfermedad renal y debe interrumpirse su uso ante cualquier sospecha de sensibilización.

En ciertas ocasiones puede irritar localmente la piel.

SULFACETAMIDA SODICA .....	10%
BIO-AZUFRE polvo .....	5%
glicerina .....	3%
tiosulfato sódico .....	0.2%
loción de calamina cuticolor .....	csp 125 g

ajústese el pH a 7,5

3. *Pomada antipsoriásica de Hemelrich (Esp)*

azufre sublimado .....	10 gr
carbonato potásico .....	.5 gr
agua destilada .....	.5 gr
aceite de almendras .....	.5 gr
manteca de cerdo .....	.35 gr

DP)	
azufre precipitado .....	100 gr

glicerina .....	.100 gr
cold-cream .....	.800 gr

Crema antipsoriásica

azufre precipitado .....	.3 gr
brea de hulla .....	.4 gr
ácido salicílico .....	.3 gr
crema o/w csp .....	.100gr

4. *Loción anticaspa y antiseborreica*

azufre precipitado .....	.6 gr
monoacetato de resorcina .....	.2 gr
glicerina .....	10 gr
agua destilada de rosas .....	.40 gr
alcohol (96°) csp .....	.100gr

5. *Champú para estados seborreicos del cuero cabelludo*

bioazufre fluido .....	3 gr
champúaniónico-anfotéro csp .....	100 gr
regular el pH con ácido cítrico	

Aunque el azufre puede ocasionar una auténtica dermatitis venenata por su aplicación crónica (3), no existen casi referencias al respecto. Se ha descrito un caso de sensibilidad a azufre en un jardinero con epicutáneas positivas (13).

Este metaloide es así pues seguro y eficaz en las patologías anteriormente citadas, y solamente su mal olor limita su utilización.

Un preparado de azufre a baja concentración vehiculizado en una suspensión de liposomas podría resolver el riesgo de las dermatitis irritativas azufradas, logrando a su vez una eficacia terapéutica superior a cuando se administra en forma libre. Asimismo, de esta forma podría conseguirse una mayor hidratación cutánea, una más correcta restauración del manto lipídico y una mejor regulación dermoepidérmica, evitando sus dificultades para incorporarlo a determinadas bases de formulación y su olor no agradable, a la par que se facilitaría la penetración del preparado hasta las zonas cutáneas específicas.

---

P.D. Agradecemos a la Farmacia Martí Tor su colaboración en la recopilación de búsqueda bibliográfica.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Lin AN, Reimer RJ, Carter DM. Sulfur revised. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 553-E.
2. McEvoy GK, McQuarrie GM eds. Drug Information 86, American Hospital Formulary Service. Bethesda, American Society of Hospital Pharmacists, 1986; 1800-2.
3. Harvey SC. Antiseptics and disinfectants; fungicides; ectoparasiticides. In: Gilman AC, Goodman LS, Rall TW, Murad Eds. *The pharmacological basis of Therapeutics*. 7th ed. New York: Macmillan, 1985; 959-79.
4. Vedaldi D, Caffieri S, Frank S, Dall Acqua F. Sulphur and selenium analogues of psoralen as a novel potentia lphotochemotherapeutic agents. *IL Farmaco* 1995; 50: 527-36.
5. Del Pozo A. Farmacia Galénica Especial. Tomo II. 2.ª Ed. 1979.
6. Gennaro AR. Remington's Pharmaceutical Sciences. Easton: Mack Publishing, 1985; 365.
7. Mills OH, Kligman AM. Is sulphur helpful or harmful in acne vulgaris? *Br J Dermatol* 1972; 86: 620-7.
8. Strauss JS, Goldman PH, Nacht S, Gans EH. A reexamination of the potential comedogenicity of sulfur. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1340-2.
9. Fulton JE Jr, Pay SR, Fulton JE III. Comedogenicity of current therapeutic products, cosmetics, and ingredients in the rabbit ear. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 96-105.
10. Gay Prieto J. Dermatología. 6ª Ed. 1966 págs. 93 y 112. Editorial Científico-Médica.
11. Martí Tor J. Formulario propio.
12. Elstein W. Polisulfuros desodorizados tópicos. *Cutisid* 1981; 28: 468-472.
13. Wilkinson DS. Sulfur sensitivity. *Contact Dermatitis* 1975; 1: 58.

## NORMAS PARA LA PUBLICACION DE ARTICULOS EN ACTUALIDAD DERMATOLÓGICA

- El director de la revista, tras el informe facilitado por la Secretaría de Redacción, aceptará, rechazará o propondrá modificar, los trabajos recibidos para su publicación, que habrán de tratar de temas incluidos en la especialidad de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología o de cuestiones o materias con ella relacionadas.
- Los artículos recibidos deberán cumplir las siguientes condiciones:
  - . Habrán de ser originales y no haber sido publicados anteriormente.
  - . Han de ir mecanografiados en negro o azul, a doble espacio, en papel blanco tamaño folio, sin correcciones, por una sola cara y con un margen de tres centímetros por la izquierda y de uno y medio por la derecha.
  - . Su contenido no podrá exceder de 16 páginas de unas 25 líneas cada una y con numeración correlativa en el ángulo superior derecho.
  - . En la primera página han de figurar: Título del trabajo, iniciales del nombre y apellidos de cada autor, Centro, Servicio, Hospital o Dispensario donde ejerce su profesión o se haya realizado el trabajo, y ciudad de residencia.
  - . En su inicio ha de adjuntarse un resumen que no exceda de 125 palabras.
- Los trabajos remitidos han de referirse preferentemente a temas dermatológicos basados en la revisión de una enfermedad, síndrome o materia básica o en estudios y/o comentarios sobre investigación o terapéutica de vanguardia.
- Las figuras, gráficas y/o fotografías que opcionalmente pueden acompañar al trabajo, irán en hojas aparte, siendo preciso que estas últimas vayan en diapositivas. Han de ir numeradas en su reverso y se grafiarán con una flecha dirigida hacia el borde que corresponda a su parte superior. Los pies de las figuras deberán escribirse en hojas aparte del texto.
- La bibliografía tan sólo incluirá las referencias citadas en el texto y que hayan sido utilizadas directa o personalmente por los autores para su redacción.
- Al final de cada artículo ha de figurar el nombre, apellidos y dirección del autor responsable, por si alguien desea establecer correspondencia.
- Cuando aparezca el número/mes correspondiente, se enviarán tres ejemplares muestra al autor, y en el supuesto de que sean varios los firmantes al que figure en primer lugar.
- Los trabajos serán remunerados.
- Los fotolitos para imprimir las fotografías remitidas, siempre a todo color, irán a cargo de ACTUALIDAD DERMATOLÓGICA.