

# BOLETIN DEL G.E.I.D.A.C.

-----  
**Boletín Informativo del**  
**Grupo Español de Investigación en**  
**Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea**  
-----

## **Editor**

Fernández Vozmediano, JM  
(Cádiz)

## **Comité editorial**

Armario Hita, JC  
(Cádiz)

Giménez Arnau, A  
(Barcelona)

Serra Baldrich, E  
(Barcelona)

## **Comité Científico**

Alomar Muntañola, A  
(Barcelona)

Borrego Hernando, L  
(Las Palmas de Gran Canaria)

Carrascosa Carrillo, JM  
(Barcelona)

Conde Salazar, L  
(Madrid)

De la Cuadra Oyanguren, J  
(Valencia)

Fernández Redondo, V  
(Santiago de Compostela)

García Bravo, B  
(Sevilla)

## **MARTINEZ ENCUADERNACIONES AG, SL**

C/ Francia 5. Nave 27. Puerto Real (Cádiz)

Publicación anual (1 número al año)

Reservado todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

BOLETIN DEL GEIDAC se distribuye exclusivamente entre profesionales de la medicina.

ISSN: 0395-2035

Giménez Arnau, E  
(Estrasburgo)

González Pérez, R  
(Vitoria)

Guimaraens Juanena, D  
(Madrid)

Heras Mendaza, F  
(Madrid)

Hervella Garcés, M  
(Pamplona)

Miranda Romero, A  
(Valladolid)

Ortiz de Frutos, FJ  
(Madrid)

Piñeiro Álvarez, B  
(Vigo)

Rodríguez Serna, M  
(Valencia)

Romaguera Sagrera, C  
(Barcelona)

Sánchez-Pedreño Guillén, P  
(Murcia)

Silvestre Salvador, JF  
(Alicante)

Vilaplana Vilaplana, J  
(Barcelona)



# 3

## er Encuentro Internacional de Médicos Residentes en Dermatología

Cádiz, 3 al 5 de noviembre de 2011

ORGANIZADO POR



CON EL PATROCINIO DE



Ayuntamiento de Cádiz  
Delegación Municipal de Turismo

**SECRETARIA TECNICA**  
[ciladcadiz2011@gmail.com](mailto:ciladcadiz2011@gmail.com)

Tfno: 956 143 406

# EDITORIAL

Fieles a nuestra cita, les presentamos la edición del 2011 del Boletín del Grupo Español para la Investigación de la Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC). Es la cuarta edición, y como en años anteriores debemos agradecer a nuestros sponsors Merck® y Ammirall® su colaboración. Sin ellos este proyecto no se podría haber realizado.

Este ha sido un año difícil para este comité de redacción, que saca a la luz este número tras el fallecimiento de su editor el Prof. José M. Fernández Vozmediano. Es por este motivo que hemos querido sumarnos a Actas Dermosifiliográficas y a Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana en el sentido homenaje que se le brinda desde el Colegio Ibero-Latino-Americano de Dermatología (CILAD) la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) y de forma muy especial desde su Sección Andaluza, dedicándole el primer artículo de este número.

También quiero aprovechar este momento para invitar a todos aquellos que lo deseen a la Reunión Homenaje que llevaremos a cabo en el Salón de Grados de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cádiz el día 3 de noviembre de 2011, de forma coincidente con la celebración del 3 al 5 de noviembre del III Encuentro Internacional de Residentes en Dermatología, que este año se desarrollará en el Palacio de Congresos de la ciudad de Cádiz bajo la organización del CILAD y la AEDV.

Hemos dedicado una parte importante de este número a la revisión de las nuevas opciones terapéuticas de los eczemas cutáneos y en especial de la dermatitis atópica. Así como

la introducción de la alitretinoína, aunque aún el Ministerio de Sanidad no haya aprobado su reembolso a cargo de la Seguridad Social, ha supuesto una nueva esperanza para el tratamiento y control de las formas severas de eczema crónico hiperqueratósico de manos, el futuro en el tratamiento de la dermatitis atópica está cada vez más dirigido al desarrollo de innovadores fármacos biológicos que bloqueen de forma selectiva algunas señales de las cascadas inflamatorias que conforman la base patogénica de esta enfermedad. En este sentido, omalizumab puede significar una nueva alternativa terapéutica para algunas formas severas de dermatitis atópica en pacientes bien seleccionados.

Como podrán observar, hemos realizado también un cambio en la imagen de nuestra publicación periódica, con el fin de hacerla más actual y accesible para la comunidad dermatológica. Además, hemos creído fundamental incluir una sección en la que mostramos todo el comité científico que ha hecho posible esta publicación durante estos 4 años y que está formado por todos los miembros activos del GEIDAC.

Son ellos los que con su esfuerzo hacen posible que esta sea la publicación de todos nosotros, y de nuevo debo agradecerles, como autores responsables de los trabajos que van a leer, que hagan posible que este boletín tenga un contenido científico elevado y espero que de interés para todos los dermatólogos. Al difundir por escrito los trabajos del GEIDAC, nuestro objetivo siempre ha sido estimular a los dermatólogos a que trabajen en el campo de la alergia cutánea y la dermatitis de contacto, y

que se hagan responsables de la realización y lectura habitual de las pruebas epicutáneas, en todas las consultas de Dermatología, tanto publicas como privadas. Es un técnica que solo debe realizar el dermatólogo, ya que es el especialista mejor cualificado para realizar el diagnostico de un eczema y por tanto realizar las lecturas con fiabilidad.

Para nosotros sería todo un logro conseguir que asistan a las reuniones de nuestro grupo, todos los dermatólogos interesados en la dermatitis de contacto, la urticaria y la dermatitis atópica, así como otras reacciones alérgicas y eczematosas. Y de esa forma, se integren en el mismo como miembros activos. Es la mejor forma de darle vida al grupo más antiguo de la Academia Española de Dermatología y Venereología.

Tras cuatro años de duro trabajo, es el momento de dar el relevo a un nuevo comité editorial. Esperamos que el próximo año vuelvan a contar con la edición de este Boletín y que sus responsables puedan contar con el mismo nivel de colaboración que nos ha permitido mantener un alto nivel científico en la publicación de aquellos artículos del campo de la Dermatología española relacionado con la alergia y toxicología cutáneas.

José C. Armario Hita

Mayo del 2011

## Profesor José M. Fernández Vozmediano (1951-2011)

ARMARIO HITAJC

*Profesor Asociado de Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz. España.*

El pasado 22 de marzo nos dejó mi maestro y amigo, el Prof. José M. Fernández Vozmediano. A los pocos de vosotros que aún no lo conocíais en persona os puedo asegurar que no dejaba indiferente a nadie y que el hecho de conocer a Pepe condicionaba el resto de tu vida. A los que ya lo conocíais no tengo nada que deciros, porque el vacío que deja su presencia es tan intenso como el ruido que hacía cuando estaba entre nosotros.

Hijo del Dr. Fernández Contioso y de Dña. Inés Vozmediano, heredó de su padre el amor por la Dermatología, que luego magnificó hasta convertirlo en el centro de sus vocaciones, aspiraciones y aficiones; su jovialidad y ese especial encanto natural que le hacía entrañable. De su madre heredó el carácter férreo e inflexible de los Vozmediano, curtido entre Filipinas y Bilbao, con sangre de militares y destinos. El amor incondicional por sus leales, la sinceridad entendida como una obligación despiadada y la decisión de vivir la vida fiel hasta las últimas consecuencias dentro del estrecho margen concedido por un rancio concepto del honor. Como el Dr. Fernández Contioso, siempre quiso ser el mejor amigo de sus amigos.

Formado en el Hospital de Mora de Cádiz, fue Profesor Titular de Dermatología de la Universidad de Cádiz desde 1989 y Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Puerto Real desde 1991. Como jefe era duro, exigente y disciplinado. No era un jefe fácil, pero era un jefe bueno. Tiene el mérito, nunca suficientemente valorado, de hacerse cargo del Servicio de Dermatología de un hospital comarcal y hacer que fuera conocido en todos los rincones del mundo, a base de perseverancia, tozudez y trabajo. Sobre todo trabajo, para el que siempre ha tenido una capacidad inextinguible. Presumía de haber colocado el Hospital de Puerto Real en el mapa, y de hecho eso hacía



textualmente. Lo he visto en muchas ocasiones hablar en conferencias internacionales con ese inglés que Dios le hizo entender y ganarse el respeto de afamados dermatólogos europeos y norteamericanos, fascinados frente a esa visión categórica de la profesión que él tenía y que aprendió de sus maestros, especialmente del Prof. Cabré y del Prof. Ocaña, pero también del Prof. Dulanto y de su escuela médico quirúrgica, a la que se consideraba orgulloso de pertenecer. Profesaba especial respeto por el Prof. Camacho, al que consideraba referente como profesional y representante de la institución.

Esta relevancia internacional no tenía secreto, se apoyaba en una implicación permanente en las labores asistenciales. Era realmente admirable su cercanía al enfermo y a la enfermedad, y su dedicación permanente a mejorar en sus conocimientos y habilidades. Lo caracterizaba una curiosidad insana que le obligaba siempre a estar al frente de las últimas novedades. Fue pionero en introducir en la dermatología nacional la criocirugía, la tecnología láser, la terapia fotodinámica o los nuevos fármacos biológicos para la psoriasis. Como jefe y hombre de ciencia intentó pertenecer a la mayor parte de grupos de trabajo. Ha sido vicepresidente de la sección andaluza de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), segundo

delegado nacional del Colegio Ibero-Latino-Americano de Dermatología (CILAD), presidente del Colegio Ibero-Americano de Criocirugía (CIAC), coordinador del Grupo Español de Dermatología Pediátrica (GEDP), responsable del Grupo Español de Tricología (GET), coordinador del grupo español de Dermatología Quirúrgica, Láser y Oncología Cutánea (GECIDOC) y estaba previsto como próximo coordinador del Grupo Español de Investigación de Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC). Y no contento con eso, mantuvo una permanente inquietud por conocer el último avance, con el objetivo fundamental de mejorar a sus pacientes.

Como director de su Servicio, luchó siempre por la defensa de los intereses de sus compañeros, frente a la institución, los sindicatos o cualquier molino de viento que se presentase. En esto fue Quijote del que yo era Sancho. Idealista en el concepto de la defensa de los derechos, nunca entendió las medias tintas, la mano izquierda o los pases de pecho. Siempre fue hombre de enfrentamientos recios, directos y sin alivios. Defensor de lo que considerara causas justas y, sobre todo, hombre cabal, de principios honestos y fuertemente afianzados y consolidados en una personalidad adusta y fuerte que no entendía de diplomacias si tenía el convencimiento de estar defendiendo lo correcto.



Pero sobre todo fue maestro. Maestro de la Universidad de Cádiz, a la que amó, veneró y defendió con verdadera vocación monacal. Maestro universal, cuyos discípulos atraviesan el atlántico y se desparraman por el mapa hacia el polo sur, contados por docenas. Generoso en el conocimiento, nunca fue un sabio egoísta, sino que compartió con todo el que le preguntó hasta el mínimo de sus secretos. Desprendido, paciente, cariñoso y cercano, es realmente emocionante para todos los que le queremos, recibir tantas muestras de cariño desde

tantas partes del mundo. A Pepe Vozmediano, lo veneraban en todos los países latinoamericanos, por los que siempre tuvo una especial debilidad. Yo creo que en eso tuvo que ver que este onubense apátrida se instalara tantos años en Cádiz, que entre tanto cante de ida y vuelta lo hiciera oler los malecones habaneros, y lo hicieran perderse sin patente de corso por las Antillas, con sangre de descubridores.



El gran maestro, responsable de frustrar a un futuro internista, para transformarlo en el dermatólogo que soy ahora. Es de justicia que reconozca que él fue el responsable de que sepa todo lo que sé, de que esté enamorado de esta profesión y de que sepa exponer, mejor o peor, porque era una obsesión suya, sumido en este afán docente que entendía como prioritario en la actividad médica, que todos sus residentes salieran siendo capaces de exponer en público, de forma excelente o al menos casi... Y mira que esto le trajo más que un disgusto.

El gran maestro, en la ciencia y en la vida. Porque hemos aprendido de él, hasta en el último momento de su vida, como afrontar mirando al frente y sin doblegarse, el peso sobre las espaldas de una enfermedad que para todos los demás hubiera sido prácticamente inexpugnable.

Pero sobre todas las cosas, yo he perdido un amigo. Esto es algo que pocos conocéis, porque Pepe Vozmediano no era persona que se mostrara fácilmente. Había que tomarse el interés por conocerlo, y entonces se mostraba ante ti como un hombre afable, tierno, yo diría que casi frágil, bajo su apariencia inquebrantable. Amigo de sus amigos, José Carlos, Salvio, Julián, Eduardo, Hugo, Jerónimo, Pepe... Miguel Ángel, Juan Luis, José Antonio, Antonio, Mercedes, Keka, Juana, Amalia, Carmen... Agustín, Luis, Ana, Elena, Esther, Cristina, Guadalupe, Manolo, Carlos, Paco, Valentín, Jorge, Horacio, Gilberto.... En fin todos sus amigos y seguro que me dejo muchos.



Sólo nosotros conocimos al niño travieso, al coleccionista incansable, sobre todo de tebeos, libros antiguos, recortes de prensa, fotos de patología dermatológica, sellos (porque, como él mismo decía, era filatélico no sifilítico) y muñecos de plomo. Al contador de chistes, aficionado a los toros y el flamenco, que disfrutaba con la tertulia, el debate, las controversias... es decir, con amigos, conversación, vino y puro. Ahí no tenía hora, ni fin, ni cansancio. Ni preocupaciones. Y entonces sus ojos claros perdían el brillo ardiente de la batalla y se dulcificaban hacia un profundo azul celeste. Lloraba con relativa facilidad, quería en lo profundo, sin demostrarlo ni decirlo, y reía desde el alma.

Amante de sus hijos, a los que admiraba y quería. José e Inés eran su debilidad. Orgullosos de sus hijos, con motivo, y consciente de que eran y serían hasta el final el último reducto. Amante de su mujer, a la que veneraba, sin la que nada ha hecho y de la que dependía hasta donde no podéis imaginar. Faro de sus noches y luz de sus días, Charo ha sido el callado soporte sobre el que ha recaído el enorme

peso de su vocación, su vida y sus responsabilidades. Ha sido un hombre amado y querido, admirado por sus amigos y respetado por los que no lo eran.

Hay una copla en Cádiz que dice:

*“La muerte es una playa con cara de pena,  
desnuda bajo el cielo bailando encendida.  
La muerte es una lluvia que cae hacia arriba  
y con su pelo largo y su espalda morena,  
llevamos esperándola toda la vida.*

*La muerte es la mejor despedida del hombre.  
No reconoce géneros, patrias ni edades.  
Cuando estás como vivo se espera y se esconde,  
y pasa con nosotros cien mil navidades...*

*La muerte vive en la calle de al lado,  
a la derecha del bar.  
Es familia de la sangre roja, dolor y esqueleto.  
La muerte compra en el supermercado  
vino y rosas para merendar.  
Yo, desnudo, siempre la saludo  
y le guardo un respeto...  
La muerte un día se metió en mi cama  
y con su espalda morena y su cara de pena,  
me puso la mano en mi lado más sano  
y le dije que sí...”*

*(Juan Carlos Aragón Becerra)*

Descanse en paz...

# Novedades Terapéuticas en la Dermatitis Atópica

ARMARIO HITA JC<sup>1</sup>, CARRANZA ROMERO C, FERNÁNDEZ VOZMEDIANO JM

*Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Puerto Real y <sup>1</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Punta de Europa (Algeciras). Universidad de Cádiz.*

## RESUMEN

En el momento actual, la meta del tratamiento de la dermatitis atópica es el control de los síntomas. Las nuevas alternativas terapéuticas para esta enfermedad están relacionadas con la aplicación de los nuevos fármacos biológicos que en la actualidad se están ensayando en otros procesos dermatológicos y el desarrollo de nuevas moléculas específicas para el tratamiento de la dermatitis atópica, el eczema de manos u otros tipos de eczema. En este artículo realizamos una revisión sobre las principales novedades en cada uno de los grupos terapéuticos de la dermatitis atópica, con especial interés sobre los datos de eficacia y seguridad. Trataremos de los nuevos hidratantes y emolientes (Atopiclair<sup>®</sup> y N-palmitoiletanolamina), tratamientos tópicos (corticoides, antibióticos, antifúngicos, antagonistas de los receptores opiáceos y derivados de la vitamina D), tratamientos físicos (láser de colorante pulsado y láser de excimeros), tratamientos sistémicos (probióticos, ácido docosahexanoico (DHA), montelukast, rosiglitazona y micofenolato de mofetilo) y tratamientos biológicos (omalizumab, rituximab, alefacept, infliximab, etanercept, efalizumab y ustekinumab)

**Palabras clave:** dermatitis atópica, eczema, tratamiento

## ABSTRACT

*Control of symptoms is the point in current treatments for atopic dermatitis. New therapeutic alternatives include new biologic drugs currently being tested in other dermatological processes, as well as the development of new molecules specific for the treatment of atopic dermatitis, hand eczema and other eczemas. This article includes a review on most important novelties in every therapeutic group, particularly on effectiveness and safety data. We will go over new moisturizing and emollient products (Atopiclair<sup>®</sup> and N-palmitoylethanolamine), topic treatments (corticoids, antibiotics, antifungal drugs and antagonists for opiaceous receptors derived from vitamin D), physical treatments (dye laser and excimer laser), systemic treatments (probiotics, docosahexanoic acid (DHA), montelukast, rosiglitazone and mycophenolate mofetil and biologic treatments (omalizumab, rituximab, alefacept, infliximab, etanercept, efalizumab and ustekinumab)*

**Key words:** atopic dermatitis, eczema, treatment.

## Introducción

Las evidencias que apoyan la eficacia y seguridad de los tratamientos estándar de la Dermatitis Atópica están recogidas por el Grupo Cochrain<sup>1</sup>. En el momento actual debemos asumir que la meta del tratamiento es el control de los síntomas y en ningún caso la curación de la enfermedad. En cuanto a las nuevas alternativas terapéuticas se recoge que “los tratamientos futuros están relacionados con la aplicación de los nuevos agentes biológicos que en la actualidad se están ensayando en otros procesos dermatológicos y el desarrollo de

nuevas moléculas específicas para el tratamiento de la dermatitis atópica, el eczema de manos u otros tipos de eczema”<sup>2</sup>.

En la actualidad existen más de 42 ensayos clínicos abiertos, recogidos en la [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov). Estos estudios están encaminados a valorar la eficacia y seguridad del tratamiento de la dermatitis atópica con diversos agentes hidratantes y emolientes, tratamientos tópicos, físicos, sistémicos y biológicos (**Tabla 1**). En este trabajo vamos a revisar las principales novedades en cada uno de estos grupos terapéuticos.

Tabla 1. Moléculas actualmente en estudio para la dermatitis atópica

<p><b>1. Hidratantes y emolientes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Locobase Repair<sup>®</sup></li> <li>- Zarzenda<sup>®</sup> / Dersura<sup>®</sup></li> <li>- MAS063DP (Atopiclair<sup>®</sup>)</li> </ul>	<p><b>4. Tratamientos sistémicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Probióticos</li> <li>- Corticosteroides</li> <li>- Ciclosporina</li> <li>- Montelukast</li> <li>- JNJ-26113100</li> </ul>
<p><b>2. Tratamientos tópicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Corticoides</li> <li>- Pimecrolimus</li> <li>- Tacrolimus</li> <li>- PH-10</li> <li>- B12 0.07%</li> </ul>	<p><b>5. Tratamientos biológicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MVA-BN<sup>®</sup> [<i>Modified vaccinia Ankara – Bavarian Nordic</i>] (IMVAMUNE<sup>®</sup>)</li> <li>- ALK-depotSQ Mite</li> <li>- Omalizumab</li> <li>- Efalizumab</li> </ul>
<p><b>3. Tratamientos físicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fotoquimioterapia UVA</li> <li>- Fototerapia UVB</li> </ul>	

### Hidratantes y emolientes

#### 1. MAS063DP (Atopiclair<sup>®</sup>)

Se ha realizado un ensayo clínico randomizado a doble ciego frente a vehículo sobre 60 pacientes con dermatitis atópica que se aplicaron el producto 3 veces al día. Tras 29 días de tratamiento se observó una mejoría del EASI superior para los pacientes tratados con Atopiclair<sup>®</sup> frente a vehículo con diferencia estadísticamente significativa (80% vs. 26.3%;  $p < 0.001$ ) en pacientes con dermatitis atópica leve a moderada<sup>3</sup>. De forma posterior se ha realizado otro estudio multicéntrico randomizado frente a placebo sobre 142 pacientes con dermatitis atópica leve a moderada que se aplicaron el producto 3 veces al día. Este trabajo confirma que este producto emoliente es superior a placebo de forma estadísticamente significativa ( $p > 0.0001$ )<sup>4</sup>.

#### 2. N-palmitoiletanolamina

Se ha llevado a cabo un ensayo clínico multicéntrico no controlado observacional sobre 2456 pacientes que se aplicaron una crema emoliente que contenía N-palmitoiletanolamina 1 vez al día. En este trabajo se comprobó una mejoría global del 58.6% de los síntomas y signos sobre el estado basal con la

aplicación regular de esta emoliente. Sin embargo, hay que tener en cuenta que se trata de un ensayo clínico sin control, ni placebo ni comparación con otros productos, por lo que hay que valorarlo con la consiguiente reserva<sup>5</sup>.

### Tratamientos Tópicos

#### 1. Corticoides

Cabe destacar un ensayo clínico multicéntrico randomizado a doble ciego frente a placebo cuyo fin era establecer la eficacia y seguridad de una **pomada de propionato de fluticasona 0.05%** sobre 90 niños con dermatitis atópica. El régimen de aplicación fue de 2 veces al día durante 4 semanas, seguido de 2 veces en semana de mantenimiento. A las 4 semanas se comprobó remisión total de la dermatitis atópica en el 87% de los casos. Las recurrencias durante el régimen de mantenimiento fueron 2182 veces más frecuentes en el grupo de placebo. Es curioso que la mejor respuesta terapéutica se asociara con el sexo femenino. No se describieron efectos adversos relacionados con este tratamiento<sup>6</sup>.

## 2. Antibióticos

Se ha realizado un ensayo clínico randomizado a doble ciego para comparar la eficacia y seguridad de la combinación de tetraciclina 3% + acetónido de triamcinolona 0.1% frente a monoterapia con acetónido de triamcinolona 0.1% en 44 pacientes con dermatitis atópica moderada a severa. El régimen de administración en los dos grupos fue de 2 veces al día durante 2 semanas y luego 1 vez al día durante 6 semanas más. Se comunicó que la adición de tetraciclina al acetónido de triamcinolona no mejoró la clínica ni la evolución de los pacientes con dermatitis atópica cuando se compara con la administración de acetónido de triamcinolona sólo<sup>7</sup>.

## 3. Antifúngicos

Como anécdota, se han publicado los resultados de un ensayo clínico randomizado a doble ciego controlado *side-to-side* para valorar la utilidad de los antimicóticos tópicos como terapia adyuvante de la dermatitis atópica flexural, en el que se ha demostrado, como cabía esperar, que la adición de un antimicótico al tratamiento tópico de la dermatitis atópica no mejora la respuesta al tratamiento<sup>8</sup>.

## 4. Antagonistas de los receptores opiáceos

Más interesante parece un ensayo clínico randomizado y controlado frente a placebo para valorar la eficacia y seguridad de **naltrexona tópica** para controlar el prurito de 40 pacientes con dermatitis atópica moderada a severa. La pauta de administración fue de naltrexona 1%, 2 veces al día durante 2 semanas. Tras este periodo se observó una mejoría del prurito del 70% frente al 29.4% del placebo. Aunque son necesarios ensayos clínicos multicéntricos y controlados con mayor número de pacientes, estos resultados sugieren que la naltrexona tópica puede ser un fármaco útil en el control del prurito asociado a dermatitis atópica<sup>9</sup>.

## 5. Vitamina D

Por último, se ha sugerido la hipótesis de que la forma activa de la vitamina D tiene la capacidad de regular la expresión del péptido catiónico antimicrobiano catelicidina, tanto en monocitos como en queratinocitos. Esta catelicidina tiene un papel crucial en la patogenia de diversos procesos cutáneos como psoriasis, rosácea y también dermatitis atópica<sup>10</sup>.

## Tratamientos Físicos

### 1. Laser de colorante pulsado (Dye laser)

Se ha publicado un interesante estudio piloto comparativo *side-to-side* sobre 12 pacientes con dermatitis atópica crónica en los que se aplicó 3 sesiones con dye laser (595 nm) en semana 0, 2 y 6. Tras las 6 semanas se observó una disminución significativa del ESS (*Eczema Severity Score*) cuando se comparaba con el estado basal (4.9 +/- 1.3 vs. 7.0 +/- 1.0; p=0.003) así como del VAS (*Visual Analogue Scale*) también comparado con el estado basal (52% +/- 10% vs. 78% +/- 20%; p=0.003)<sup>11</sup>.

### 2. Láser de excímeros

En este sentido también contamos con los resultados de un estudio piloto sobre 18 pacientes con dermatitis atópica a los que se administró 6-12 sesiones de láser de excímeros a una dosis dependiente de la Dosis Mínima Eritema (DME). Con este esquema de tratamiento se observó una disminución progresiva del SCORAD durante el estudio que fue estadísticamente significativa cuando comparabas estado basal respecto a semana 4 de tratamiento<sup>12</sup>.

Sin embargo debemos señalar que estos trabajos adolecen de grupo control y no son comparativos, por lo que serán necesarios trabajos randomizados y controlados con mayor número de pacientes antes de poder establecer con seguridad el nivel de eficacia de los tratamientos físicos en la dermatitis atópica, así como las pautas de aplicación óptimas.

## Tratamientos Sistémicos

### 1. Probióticos

Con respecto al controvertido tema de la utilidad de los probióticos en la dermatitis atópica, se han realizado varios trabajos cuyos resultados resultan clarificadores. El primero es un ensayo clínico randomizado frente a placebo sobre 54 pacientes de edad infantil con dermatitis atópica. Los pacientes fueron randomizados para recibir placebo o un suplemento nutricional con 5x10<sup>9</sup> UFC de *Lactobacillus rhamnosus* al día durante 12 semanas. El suplemento nutricional con *Lactobacillus rhamnosus* CG en la primera infancia de pacientes con dermatitis atópica no produjo mejoría estadísticamente

significativa frente al placebo, por lo que no es una medida útil ni recomendable como tratamiento de la dermatitis atópica<sup>13</sup>. Esta idea también está apoyada por los resultados de un metaanálisis realizado sobre los ensayos clínicos sobre probióticos en la prevención y tratamiento de la dermatitis atópica de la edad pediátrica. En este estudio queda establecido que los probióticos no sirven como tratamiento de la dermatitis atópica y que su valor como preventivo es controvertido<sup>14</sup>.

## 2. Acido docosahexanoico (DHA)

El DHA es un ácido graso esencial poli-insaturado de la serie omega-3. Se ha valorado su utilidad en el control de la dermatitis atópica mediante un ensayo clínico multicéntrico randomizado a doble ciego sobre 53 pacientes. Se formaron dos grupos, uno que recibió un suplemento nutricional de 5.4 g diarios de DHA durante 8 semanas y otro al que se realizó control isoenergético de ácidos grasos. Aunque este trabajo mostró una tendencia de mejoría del SCORAD en los pacientes a los que se administró suplemento nutricional con DHA, no se consiguió alcanzar significación estadística. Por tanto, es necesario un estudio más amplio, con mayor número de pacientes, para llegar a conclusiones definitivas y mientras tanto no podemos concluir que la administración de suplemento nutricional con DHA produzca ningún beneficio sobre la dermatitis atópica<sup>15</sup>.

## 3. Montelukast

Montelukast es un antagonista de los receptores de los leucotrienos indicado en la actualidad en el tratamiento del asma bronquial. Se ha realizado un ensayo clínico randomizado a doble ciego frente a placebo para valorar la eficacia y seguridad de este fármaco en el tratamiento de la dermatitis atópica. Se incluyeron 60 pacientes adultos que se dividieron para recibir placebo o montelukast a razón de 10 mg/día. El análisis del índice SASSAD (*Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis*) no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, aunque si se observa una mejoría más importante en el grupo tratado con montelukast frente al placebo. De nuevo, estas conclusiones no demuestran ningún beneficio de este tratamiento, pero dado el bajo número de pacientes incluidos, serán necesarios estudios multicéntricos y randomizados para llegar a conclusiones definitivas<sup>16</sup>.

## 4. Rosiglitazona

La rosiglitazona es un ligando del receptor activo del proliferador de peroxisomas que está indicado en la actualidad en el tratamiento de la diabetes mellitus. Se ha publicado la revisión retrospectiva de una serie de casos de dermatitis atópica del adulto en los que se observa una repuesta clínica significativa en todos los pacientes tratados, con disminución de la superficie corporal afectada, severidad y número de brotes de la enfermedad. Sin embargo, serán necesarios ensayos clínicos para llegar a conclusiones definitivas de su utilidad en el control de la dermatitis atópica<sup>17</sup>.

## 5. Micofenolato de mofetilo

Por último cabe destacar un estudio piloto sobre 14 pacientes en edad pediátrica con dermatitis atópica severa a los que se administró micofenolato de mofetilo a dosis de 40-50 mg/kg/día. En esta serie de casos se constató respuesta completa o casi completa en el 58%, respuesta parcial en el 35% y falta de respuesta en el 9%. No se observaron efectos adversos asociados a la administración del fármaco. Estos datos sugieren que micofenolato de mofetilo es una opción terapéutica eficaz y segura en la dermatitis atópica severa infantil resistente a otros tratamientos, pero se necesitan ensayos clínicos randomizados y controlados para llegar a conclusiones definitivas<sup>18</sup>.

## Terapias Biológicas

En los últimos años se han intentado aplicar diversas terapias biológicas al tratamiento de la dermatitis atópica severa y recalcitrante. Estas moléculas pretenden frenar la cascada inflamatoria relacionada con la atopia a través del bloqueo selectivo de diversas dianas moleculares.

### 1. Omalizumab

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE derivado del ADN recombinante. En la actualidad está indicado en el tratamiento de asma alérgica grave persistente con test cutáneo positivo o reactividad in vitro a aeroalergenos perennes. La dosis habitual es de 75-375 mg cada 2 semanas por vía subcutánea. Su mecanismo de acción se basa en la unión selectiva con las IgE circulantes, reduciendo la cantidad libre de IgE e inhibiendo de esta manera la cascada inflamatoria secundaria a la unión de IgE con el mastocito.

Su utilidad en el tratamiento de la dermatitis atópica se puso de manifiesto con una primera publicación, en la que se trataba un paciente de 41 años con dermatitis atópica severa y niveles de IgE de 7340 UI/mL, con omalizumab a dosis máxima de 375 mg cada 2 semanas durante 12 semanas. Con esta pauta de tratamiento se consiguió respuesta completa de las lesiones cutáneas sin que se observaran efectos adversos<sup>19</sup>. De forma posterior, se procedió a un estudio piloto sobre 11 pacientes con dermatitis atópica severa y cifras de IgE superiores a 1000 UI/mL que recibieron 10 dosis intermedias de 150 mg de omalizumab por vía subcutánea a intervalo de 2 semanas. Se observó respuesta excelente en 2 pacientes y buena en 4 pacientes, mientras que 3 casos permanecieron estables y 2 empeoraron. Con estos resultados, los autores concluyen que omalizumab, incluso a dosis bajas, puede ser útil en la dermatitis atópica severa y aconsejan realizar ensayos clínicos más amplios para establecer la dosis óptima y grado de eficacia del tratamiento<sup>20</sup>.

En cuanto a la posología más adecuada, se ha publicado un estudio piloto sobre 21 pacientes con dermatitis atópica y asma que recibieron entre 150-300 mg s.c. de omalizumab cada 2 semanas. Cuando se ajustó la dosis del fármaco a la severidad y extensión del proceso, todos los pacientes mostraron mejoría clínica y estadística en los índices de severidad clínica de la dermatitis atópica ( $p < 0.00052$ ) que se mantuvieron tras 9 meses de seguimiento, sobre todo en aquellos pacientes que presentaban niveles de IgE normales o por encima de 700 UI/mL<sup>21</sup>.

## 2. Rituximab

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano anti CD20. En la actualidad está indicado en el tratamiento del linfoma no-Hodgkin de células B y ciertas enfermedades autoinmunes. Su mecanismo de acción se basa en la provocación de citólisis de las células B. Este fármaco se ha probado en 6 pacientes con dermatitis atópica severa que fueron tratados mediante 2 infusiones de rituximab (1000 mg) separadas por un intervalo de 2 semanas. Tras el tratamiento se observó una disminución significativa del índice de severidad de la enfermedad cuando se comparaba con el estado basal (8.4 +/- 3.6 vs. 29.4 +/- 4.3;  $p < 0.001$ ). Esta mejoría clínica estaba relacionada con una disminución del recuento de linfocitos B sanguíneo y tisular (50%) y disminución de los niveles de IL-5 e IL-13<sup>22</sup>. Sin embargo, estos resultados son controvertidos y otros autores no

encuentran mejoría tras la administración de 2 infusiones de rituximab (500 mg) con un intervalo de 2 semanas<sup>23</sup>. Por tanto, son necesarios ensayos clínicos con mayor número de pacientes para establecer la verdadera eficacia y seguridad de este fármaco en la dermatitis atópica.

## 3. Alefacept

El alefacept es una proteína de fusión humana IgG1/LFA-3 que está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de los linfocitos T, con reducción selectiva de los linfocitos T de memoria. Hasta el momento sólo existen dos trabajos en relación con su aplicación en el tratamiento de la dermatitis atópica. El primero es una serie de 9 pacientes que utilizaron dosis de 30 mg i.v. semanales durante 8 semanas. Con este protocolo sólo se consiguió respuesta en 2 pacientes<sup>24</sup>. El segundo incluyó 8 pacientes que fueron tratados con 15 mg i.v. semanales durante 12 semanas y en los que se observó una mejoría media del 78% del EASI (*Eczema Area Severity Index*) sobre el estado basal, con disminución significativa del prurito y de la necesidad de uso de corticoides<sup>25</sup>. Los dos trabajos muestran resultados contradictorios, lo que podría estar justificado por el distinto perfil de paciente incluido o la diferente pauta de administración. En definitiva no tendremos conclusiones definitivas hasta que se obtengan los resultados de un ensayo clínico randomizado y controlado.

## 4. Infliximab

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano anti-TNF que está indicado en el tratamiento de la psoriasis, artritis reumatoide y psoriásica, enfermedad de Chron y espondilitis anquilosante. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de la actividad de TNF con la consiguiente inhibición de la cascada inflamatoria y la inducción de la apoptosis celular. Hemos encontrado una serie de 9 pacientes con dermatitis atópica moderada a severa en los que se probó tratamiento con infliximab a dosis de 5 mg/kg/día i.v. en semana 0, 2, 6, 14, 22, 30 y 38. Los pacientes mostraron una respuesta prometedora tras la fase de inducción, aunque esta respuesta no se mantiene con la continuación del tratamiento. Sin embargo, 2 de estos pacientes mostraron una respuesta excelente, lo que nos hace pensar que la modificación de la dosis o pauta de administración en la fase de mantenimiento podrían dar lugar a una

mayor respuesta terapéutica. Aunque esto debería ser objeto de un ensayo clínico controlado<sup>26</sup>.

### 5. Etanercept

El etanercept es una proteína de fusión recombinante humana que se une al TNF-Receptor 2/ FcIgG1. Está indicada para el tratamiento de la psoriasis, artritis reumatoide y psoriásica, enfermedad de Chron y espondilitis anquilosante. Hay que destacar que hasta el momento es el único biológico aprobado para su uso en psoriasis infantil. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de la actividad de TNF con la consiguiente inhibición de la cascada inflamatoria. Los estudios que existen sobre su aplicación en dermatitis atópica son bastante escasos. Un se trata de 2 pacientes en edad infantil con dermatitis atópica que fueron tratados con 0.4-0.8 mg/kg/2 veces en semana sin que se obtuviera respuesta terapéutica<sup>27</sup>. El otro son otros 2 pacientes tratados con dosis den 0.8 mg/kg/2 veces en semana que si obtuvieron buen resultado<sup>28</sup>. Tal vez esta diferencia de resultados se deba a las distintas dosis utilizadas o al distinto perfil del paciente incluido en cada publicación. En todo caso son experiencias tan escasas que no aportan evidencia ninguna sobre la utilidad de etanercept en dermatitis atópica.

### 6. Efalizumab

El efalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano anti-CD11a que tuvo indicación para el tratamiento de la psoriasis, pero fue retirado del mercado por la EMEA como consecuencia del desarrollo de tres casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes tratados con el fármaco. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de las células presentadoras de antígenos (CPA) lo que confería a este biológico el perfil más idóneo para su utilización en dermatitis atópica.

Se comenzó a utilizar en 2006 en 2 pacientes adultos con formas severas de dermatitis atópica en los que se consiguió la resolución completa con el régimen habitual de 1 dosis por semana durante 3 meses<sup>29</sup>. De forma posterior se publicaron los resultados de un estudio piloto sobre 10 pacientes adultos que recibieron la misma pauta de administración. En este grupo se observó mejoría significativa del SCORAD sobre el basal (17.6 +/- 14.5 vs. 37.1 +/- 13.5;  $p < 0.0001$ ) así como en la escala del prurito (4.9 cm +/- 2.5 cm vs. 6.9 cm +/- 1.8 cm;  $p < 0.015$ )<sup>30</sup>. Además se comprobó que el fármaco era útil y bien tolerado en un paciente en edad infantil<sup>31</sup>.

Sin embargo, estos resultados no eran consistentes y en un estudio posterior retrospectivo sobre 11 casos, sólo 2 pacientes mostraron mejoría clínica<sup>32</sup>. En el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Puerto Real, tuvimos la oportunidad de tratar a 5 pacientes adultos con dermatitis atópica severa resistente a otros tratamientos incluidos corticoterapia oral, ciclosporina y fototerapia. Utilizamos la dosis de 1 inyección s.c. semanal. Tras 1 mes de seguimiento encontramos buena respuesta clínica en 4 de los 5 casos. Sin embargo, no pudimos prolongar el periodo de seguimiento debido a la retirada del fármaco por la EMEA.

### 7. Ustekinumab

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano anti-IL12 y IL23 indicado en la actualidad para el tratamiento de la psoriasis. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo selectivo del aIL12 e IL23 con la consiguiente interrupción de la cascada inflamatoria. El primer caso de dermatitis atópica tratado con ustekinumab fue comunicado por el grupo del Hospital Reina Sofía en la última reunión de la Sección Andaluza de la AEDV. Se trataba de un paciente con dermatitis atópica severa resistente a corticoterapia, ciclosporina, fototerapia y efalizumab al que se administró 45 mg s.c. de ustekinumab en mes o, 1 y cada 3 con clara mejoría de la paciente tras la primera dosis y aclaramiento completo tras la segunda<sup>33</sup>. Sin embargo, hay que reseñar que en el Hospital Universitario de Puerto Real hemos tratado otro paciente con dermatitis atópica severa de similares características, también resistente a corticoterapia, ciclosporina y fototerapia que no mostró respuesta alguna al tratamiento.

En conclusión, en la actualidad no existe evidencia científica suficiente para aconsejar el uso de biológicos en el tratamiento de la dermatitis atópica. Sin embargo, existen datos que permiten utilizarlos en casos bien seleccionados resistentes a otros tratamientos. Entre los distintos fármacos biológicos se debe elegir aquel más adecuado en función de las características del paciente, siendo los que parecen más útiles entre los que se encuentran comercializados en España el omalizumab, infliximab y rituximab<sup>34</sup>.

### Bibliografía

1. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Technol Assess* 2000;4:1-191.
2. Hanifin JM. Atopic dermatitis: broadening the perspective. *J Am Acad Dermatol* 2004;51 (Suppl 1):s23-s24.
3. Patrizi A, Capitano B, Neri I, Giacomini F, Sinagra JL, Raone B, Berardesca E. A double-blind, randomized, vehicle-controlled clinical study to evaluate the efficacy and safety of MAS063DP (ATOPICLAIR) in the management of atopic dermatitis in paediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:619-625.
4. Boguniewicz M, Zeichner JA, Eichenfield LF, Hebert AA, Jarratt M, Lucky AW, Paller AS. MAS063DP is effective monotherapy for mild to moderate atopic dermatitis in infants and children: a multicenter, randomized, vehicle-controlled study. *J Pediatr* 2008;152:854-859.
5. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:73-82.
6. Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, Gerretsen AL, Mulder PG, Oranje AP. Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: differences between boys and girls? *Pediatr Allergy Immunol* 2008;20:59-66.
7. Schuttelaar ML, Coenraads PJ. A randomized, double-blind study to assess the efficacy of addition of tetracycline to triamcinolone acetonide in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1076-1082.
8. Wong AW, Hon EK, Zee B. Is topical antimycotic treatment useful as adjuvant therapy for flexural atopic dermatitis: randomized, double-blind, controlled trial using one side of elbow or knee as a control. *Int J Dermatol* 2008;47:187-191.
9. Bigliardi PL, Stammer H, Jost G, Ruffi T, Büchner S, Bigliardi-Qi M. Treatment of pruritus with topically applied opiate receptor antagonist. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:979-988.
10. Segaeert S. Vitamin D regulation of cathelicidin in the skin: toward a renaissance of vitamin D in dermatology? *J Invest Dermatol* 2008;128:773-775.
11. Syed S, Weibel L, Kennedy H, Harper JI. A pilot study showing pulsed-dye laser treatments improves localized areas of chronic atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:243-248.
12. Nisticò SP, Saraceno R, Capriotti E, Felice CD, Chimenti S. Efficacy of monochromatic excimer light (308 nm) in the treatment of atopic dermatitis in adults and children. *Photomed Laser Surg* 2008;26:14-18.
13. Grüber C, Wendt M, Sulser C, Lau S, Kulig M, Wahn U, Werfel T, Niggemann B. Randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus rhamnosus* GG as treatment of atopic dermatitis in infancy. *Allergy* 2007;62:1270-1276.
14. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:116-121.
15. Koch C, Dölle S, Metzger M, Rasche C, Jungclas H, Rühl R, Renz H, Worm M. Docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in atopic eczema: a randomized, double-blind, controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;158:786-792.
16. Friedmann PS, Palmer R, Tan E, Ogboli M, Barclay G, Hotchkiss K, Berth-Jones J. A double-blind, placebo-controlled trial of montelukast in adult atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1536-1540.
17. Behshad R, Cooper KD, Korman NJ. A retrospective case series review of the peroxisome proliferator-activated receptor ligand rosiglitazone in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2008;144:84-88.
18. Heller M, Shin HT, Orlow SJ, Schaffer JV. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol* 2007;157:127-132.
19. Forman SB, Garrett AB. Success of omalizumab as monotherapy in adult atopic dermatitis: case report and discussion of the high-affinity immunoglobulin E receptor, FcεRI. *Cutis* 2007;80:38-40.
20. Belloni B, Ziai M, Lim A, Lemerrier B, Sbornik M, Weidinger S, Andres C, Schnopp C, Ring J, Hein R, Ollert M, Mempel M. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1223-1225.
21. Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeyer WB. Efficacy of omalizumab in the

- treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:530-537.
22. Simon D, Hösli S, Kotstyliina G, Yawalkar N, Simon HU. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:122-128.
  23. Sedivá A, Kayserová J, Vernerová E, Poloucková A, Capková S, Spísek R, Bartundová J. Anti-CD20 (rituximab) treatment for atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1515-1516.
  24. Moul DK, Routhouska SB, Robinson MR, Korman NJ. Alefacept for moderate to severe atopic dermatitis: a pilot study in adults. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:984-989.
  25. Simon D, Wittwer J, Kostylyina G, Buettiker U, Simon HU, Yawalkar N. Alefacept (lymphocyte function-associated molecule 3/IgG fusion protein) treatment for atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:423-424.
  26. Jacobi A, Antoni C, Manger B, Schuler G, Hertl M. Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:522-526.
  27. Buka RL, Resh B, Roberts B, Cunningham BB, Friedlander S. Etanercept minimally effective in 2 children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:358-359.
  28. Rullan P, Murase J. Two cases of chronic atopic dermatitis treated with soluble tumor necrosis factor receptor therapy. *J Drug Dermatol* 2009;8:873-876
  29. Weinberg JM, Siegfried EC. Successful treatment of severe atopic dermatitis in a child and an adult with the T-cell modulator efalizumab. *Arch Dermatol* 2006;142:555-558.
  30. Takiguchi R, Tofte S, Simpson B, Harper E, Blauvelt A, Hanifin J, Simpson E. Efalizumab for severe atopic dermatitis: a pilot study in adults. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:222-227.
  31. Siegfried EC. Long-term follow-up of a child treated with efalizumab for atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2007;143:1077-1078
  32. Ibler K, Dam TN, Gniadecki R, Kragballe K, Jemec GBE, Agner T. Efalizumab for severe refractory atopic eczema: retrospective study on 11 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:837-839.
  33. Alvarez MA, Jiménez RJ, Garnacho G, Salido R, Casas E, Vélez AJ, Moreno JC. Dermatitis atópica del adulto tratada con ustekinumab. Reunión Anual de la Sección Territorial Andaluza de la AEDV. Almería, 12-13 de marzo de 2010. [Libro de Resúmenes, pp: 58-59].
  34. Heymann WR. Antipsoriatic biologic agents for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:854-85

# Omalizumab

CARRANZA ROMERO C, ARMARIO HITTA JC<sup>1</sup>

*Servicios de Dermatología del Hospital Universitario de Puerto Real y*

*<sup>1</sup>Hospital "Punta Europa" de Algeciras (Cádiz). Universidad de Cádiz*

## RESUMEN

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado mediante tecnología ADN recombinante de forma específica a la inmunoglobulina E humana y está en la actualidad aprobado por la FDA para pacientes  $\geq 12$  años que padecen asma. Encontramos distintos artículos en la literatura médica que plantean este fármaco con una alternativa segura a la terapéutica tradicional en el manejo de pacientes con DA recalcitrante a otros tratamientos. No obstante son necesarios ensayos clínicos y estudios de laboratorio de la patofisiología de Omalizumab para poder definir su eficacia en la DA y el potencial de éste fármaco para los dermatólogos. Omalizumab es un fármaco bien tolerado sin reacciones graves a mencionar. Los efectos adversos más documentados son reacción en el punto de inoculación, urticaria, infecciones virales, infecciones en el tracto respiratorio superior, sinusitis, dolor de cabeza y faringitis. Este artículo es una revisión de Omalizumab, destacando su relación con la Dermatitis Atópica, en la que encontramos tanto buena respuesta como ausencia de ésta las distintas series de casos publicadas.

**Palabras clave:** omalizumab, anti-IgE, terapia biológica, dermatitis atópica

## ABSTRACT

*Omalizumab is a recombinant DNA-derived humanized monoclonal antibody specific for the Fc-binding domain of IgE and it is currently approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for patients 12 years and older with asthma. Several articles discussed the possibility that Omalizumab may represent a safer alternative to traditional therapies when treating individuals with severe atopy who remain unresponsive to other therapeutic measures. Laboratory analysis of the pathophysiology of omalizumab and clinical trials studying its efficacy in patients with atopic dermatitis are necessary to fully appreciate the potential for the dermatologist. Omalizumab appears to be a well-tolerated therapy with no significant adverse effects. Reported adverse events include injection site reactions, urticaria, viral infections, upper respiratory tract infections, sinusitis, headache and pharyngitis. The following article is a review of the literature about Omalizumab, especially about its relation with Atopic Dermatitis, where we found case studies that reported both failures and successes.*

*Key words: omalizumab, anti-IgE, biologic therapy, atopic dermatitis.*

## Concepto

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado mediante tecnología ADN recombinante que se une selectivamente a la inmunoglobulina E humana libre circulante e impide que esta se una a los mastocitos y desencadene la respuesta alérgica. Está aprobado por la FDA para pacientes  $>12$  años que presenta asma moderado a severo<sup>1,2</sup>.

El anticuerpo es una IgG1 kappa quimérica. Para evitar los problemas clínicos asociados con los anticuerpos murinos, se ha realizado la humanización de anticuerpos anti-IgE murinos. Los anticuerpos

humanizados anti-IgE se desarrollaron mediante el acoplamiento de la secuencia variable de un anticuerpo de ratón (que se une al dominio de unión Fc3 de la IgE), a la fracción constante IgG1 Kappa humana. Omalizumab está formado por  $>95\%$  de fracción IgG1 Kappa humana y  $<5\%$  de secuencia murina, la cual se oculta al sistema inmune cuando Omalizumab se une a la IgE.

## Mecanismo de Acción

Omalizumab se une a la región constante de la inmunoglobulina E. Actúa formando complejos

con la IgE circulante, lo que inhibe la unión de la IgE al receptor de alta afinidad FcεRI en la superficie de mastocitos y basófilos. La unión de Omalizumab a la IgE forma complejos pequeños, y biológicamente inertes. Al disminuir la proporción de IgE unida a la superficie de células que expresan FcεRI, se limita la liberación de mediadores de la respuesta alérgica. Es necesario destacar que la IgE se une al receptor FcεRI en el mastocito o a Omalizumab, pero no puede unirse a ambos al mismo tiempo<sup>3,4</sup>.

### Indicaciones

Aprobado por la AEMPS y EMEA el 25 de Octubre de 2005. Está indicado como tratamiento adicional en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años, con asma alérgica grave persistente que presentan test cutáneo positivo o reactividad in vitro a aeroalergenos perennes y con función pulmonar reducida (FEV1 < 80%) así como, síntomas frecuentes durante el día o despertares por la noche y que han presentado múltiples exacerbaciones asmáticas graves documentadas, a pesar de utilizar corticosteroides diarios inhalados a dosis altas, más un agonista beta-2 inhalado de larga duración. El tratamiento con omalizumab deberá considerarse únicamente para pacientes con asma mediada de forma convincente por IgE.

Aprobado por la FDA el 20 de Junio de 2003 e indicado como terapia de mantenimiento para la profilaxis de las exacerbaciones del asma y control de síntomas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con asma alérgico de severo a moderado que no está tratado adecuadamente a pesar del uso de corticosteroides inhalados.

### Efectividad en la Dermatitis Atópica

La Dermatitis Atópica (DA) es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel. Por lo general se acompaña de niveles altos de IgE séricos<sup>5</sup>. Afecta del 8 al 15% de los niños y del 2 al 5% de los adultos en países industrializados. Su origen es multifactorial y su causa más frecuente es el contacto con aero-alergenos<sup>6,7,8</sup>.

El tratamiento la DA abarca distintas alternativas terapéuticas que van desde el tratamiento tópico con emolientes, corticoides, inmunomoduladores tópicos y fototerapia al tratamiento oral con corticoides, ciclosporina A, azatioprina, metotrexate, micofenolato mofetilo o

inmunoglobulina intravenosas. El problema que se plantea en la mayoría de pacientes es su ausencia de respuesta con el tiempo o la presencia de efectos secundarios lo que obliga a la suspensión o cambio del medicamento.

Diversas publicaciones han puesto de manifiesto la eficacia de Omalizumab en pacientes con DA refractaria y altos niveles de IgE. Sheinfeld et al puso de manifiesto el posible papel de Omalizumab en el tratamiento para la DA en una revisión sobre el mecanismo de acción de este fármaco<sup>9</sup>.

Hayek et al en un estudio doble ciego y controlado con placebo evalúan el rol de los niveles elevados de IgE en la reacción inflamatoria cutánea de la DA. En este estudio, se administró omalizumab (n:13) o placebo (n:7) a 20 pacientes con DA. El análisis inmunohistoquímico de las biopsias cutáneas realizadas confirmó la desaparición casi completa de IgE de la dermis de los pacientes que habían recibido omalizumab pero no se observaron diferencias en la calidad o cantidad del infiltrado inflamatorio. Los autores concluyen que omalizumab interrumpía la unión de las IgE a la superficie de las células presentadoras de antígenos en pacientes con DA y que, aunque no se observaron beneficios clínicos inmediatos, se podrían presentar efectos sobre el curso de la enfermedad a largo plazo<sup>10</sup>.

Sheinkopf et al publicaron en 2008 los resultados de un estudio piloto realizado en 21 pacientes. Todos los pacientes mostraron una mejora clínica y estadísticamente significativa de su DA por lo que los autores afirman que este estudio indica que omalizumab es efectivo en el tratamiento de la dermatitis atópica en pacientes con asma alérgica persistente moderada-grave<sup>11</sup>.

El resto de las publicaciones disponibles son a propósito de casos o de series de casos con un número limitado de pacientes y los resultados no son homogéneos. Lane et al describieron una serie de pacientes pediátricos (10-13 años) los cuales respondían a Omalizumab en combinación con tratamiento tópico y antihistamínicos<sup>12</sup>. Forman y Garret publican un caso de un paciente varón de 41 años con DA severa y crónica en el que tras 12 semanas de tratamiento con Omalizumab el paciente respondió sin presentar efectos secundarios asociados<sup>13</sup>. Andres et al presentaron una serie de 11 pacientes con DA y niveles de IgE > 1000 IU/ml junto a una serie de comorbilidades asociadas como rinoconjuntivitis y asma alérgico. En su estudio 6 pacientes mostraron una mejoría clínica tras 20

semanas de tratamiento, 3 pacientes no mostraron cambios clínicos relevantes y en 2 pacientes hubo un empeoramiento de su eccema atópico. Estos autores proponen que Omalizumab podría ser una alternativa terapéutica segura en pacientes con DA severa que no responden a otros tratamientos<sup>14</sup>. Amrol en una publicación reciente también publica una serie de 3 casos con mejoría clínica y descenso del número de brotes tras el tratamiento con este anticuerpo<sup>15</sup>. Sin embargo, Krathen y Hsu publican una serie de casos en los que describen el fracaso de Omalizumab en el tratamiento de la DA. Estos pacientes presentaban una serie de comorbilidades atópicas añadidas a su DA severa<sup>16</sup>.

La razón por la que resulta efectivo en un paciente con DA y en otro no, podría ser debida a una diferencia en la expresión y estructura del receptor de alta afinidad para la parte soluble de la Ig E, el FcεRI<sup>17</sup>. Beeren et al documentaron las diferencias en la expresión de FcεRI en los basófilos, células dendríticas mieloides y células dendríticas plasmocitarias en pacientes con DA o asma atópico. La expresión de FcεRI fue mucho más alta en las células dendríticas mieloides y en las células dendríticas plasmocitarias en pacientes con DA<sup>18</sup>. Estas diferencias podrían ser la causa del éxito o el fallo de este tratamiento en los pacientes con DA.

En los ensayos clínicos pivotaes que se realizaron en pacientes asmáticos para la aprobación de la actual indicación de Xolair, se obtuvo información muy limitada sobre los pacientes con asma mediada por IgE y DA concomitante. Solèr et al reportaron que el 8.8% de los pacientes del grupo tratado con omalizumab y el 10.3% de los pacientes del grupo placebo tenían historia de DA<sup>19</sup>. Holgate et al informaron que el 13.5% de los pacientes tratados con omalizumab y el 10.8% de los pacientes del grupo placebo tenían historia de DA<sup>20</sup>. En estos estudios no se recogió información específica acerca de los efectos de Omalizumab en los pacientes con DA, no se realizaron análisis de este subgrupo de pacientes.

### Efectos Adversos

Omalizumab es por lo general un fármaco bien tolerado, pero existe cierta preocupación por efectos secundarios relacionados con la anafilaxia y la enfermedad cardíaca. El efecto adverso más documentado es la reacción en el punto de inoculación<sup>14</sup>. Otros efectos secundarios incluyen dolor

de cabeza, mareos, infección en el tracto respiratorio superior, faringitis, infecciones virales y urticaria<sup>12,14</sup>.

En los estudios clínicos, las reacciones adversas más documentadas fueron la anafilaxia (0.1%) y neoplasias malignas (0.5%). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas de malignidad al comparar omalizumab frente a placebo. En un principio, tras la comercialización del fármaco se produjo cierto grado de alarma relacionado con los cuadros de anafilaxia producidas tras la administración de omalizumab e incluso la FDA hizo un llamamiento sobre este hecho. Sin embargo, en una revisión reciente la frecuencia de reacciones anafilácticas que podrían atribuirse a Omalizumab fue estimada en 0.2% de los pacientes<sup>21</sup>.

### Conclusiones

En la actualidad, es necesario disponer de resultados de ensayos clínicos controlados y con un número mayor de pacientes para poder evaluar de forma precisa la eficacia y seguridad de Omalizumab en el tratamiento de esta enfermedad. No obstante, Omalizumab podría tener un papel importante en el tratamiento de la DA aislada en la población adulta. En la ficha técnica del omalizumab, no está incluida como indicación aprobada el tratamiento de la dermatitis atópica, aunque se podría administrar como uso compasivo.

### Bibliografía

1. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:184-190
2. Soler M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001;18:254-261
3. Nelson RP Jr, Ballou M. Immunomodulation and immunotherapy: drugs, cytokines, cytokine receptors and antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2 suppl):S720-S743
4. Krathen RA, Hsu S. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:338-340

5. Laske N, Niggemann B. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? *Pediatr Allergy Immunol.*2004;15:86-88
6. Ring J, Przybilla B, Ruzicka T, eds: *Handbook of Atopic Eczema.* New York: Springer;2006.
7. Taïeb A, Hanifin J, Cooper k, et al.: *Proceedings of the 4<sup>th</sup> Georg Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis, Arcachon, France, September 15-17,2005.* *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:378-390
8. Darsow U, Lübke J, Taïeb A, et al: *for the European Task Force on Atopic Dermatitis: Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis.* *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005,19:286-295
9. Scheinfeld N. Omalizumab: a recombinant humanized monoclonal IgE-blocking antibody. *Dermatol Online J.* 2005;11:2
10. Hayek B, Heil PM, Laimer M, et al. Omalizumab-induced downregulation of IgE/FcεRI on dendritic cells in patients with atopic dermatitis. Abstract presented at: XXIII European Academy of Allergology and Clinical Immunology 2004. Jun 12-16. Amsterdam, Netherlands.
11. Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeyer WB. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc.*2008;29(5):530-7
12. Lane JE, Cheyney JM, Lane TN, et al. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J Am Acad Dermatol.*2006;54:68-72
13. Forman SB, Garrett AB. Success of omalizumab as monotherapy in adult atopic dermatitis: case report and discussion of the high-affinity immunoglobulin E receptor, FcεRI. *Cutis* 2007 Jul;80(1):38-40
14. Andres C, Belloni B, Mempel M, Ring J. Omalizumab for patients with severe and therapy-Refractory Atopic Eczema?. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008;8(3):179-180
15. Amrol D. Anti-Immunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis. *Southern Medical Journal* 2010; 103:554-8
16. Krathen RA, Hsu S. Failure of omalizumab for the treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:338-340
17. Holgate S, Casale T, Wenzel S, et al. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.*2005;115:459-465
18. Beeren IM, De Bruin-Weller MS, Ra C, et al. Expression of Fc(epsilon)RI on dendritic cell subsets in peripheral blood of patients with atopic dermatitis and allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:228-229
19. Söler M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J.* 2001 Aug;18(2):254-261
20. Holgate ST, Chuchalin AG, Herbert J, Lotvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:632-638
21. Corren J, Casale TB, Lanier B, et al. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy* 2009;39:788-797

# Evaluación de los criterios de imputabilidad de dermatosis profesional definidos por Mathias

GÓMEZ DE CARVALLO M<sup>1,2</sup>, BENACH J<sup>3</sup>, GIMÉNEZ-ARNAU AM<sup>2</sup>,  
<sup>1</sup>MC-Mutual, Barcelona. UDMT Mateu Orfila, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona. <sup>2</sup>Servicio de Dermatología, Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma de Barcelona. <sup>3</sup>Health Inequalities Research Group, Employment Conditions Knowledge Network (GREDS-EMCONET). Universitat Pompeu Fabra, Barcelona (Spain). CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) (Spain)

## RESUMEN

Las dermatosis representan un 30% de las enfermedades profesionales, destacando que el 90% corresponden a eczema de contacto repercutiendo ostensiblemente en la economía y la calidad de vida del paciente. En 1989 Toby Mathias propuso siete criterios para la evaluación del vínculo entre el eczema de contacto y una profesión dada. **Objetivo:** Evaluar la utilidad de los criterios de imputabilidad de enfermedad profesional definidos por Mathias en pacientes afectos de dermatosis cutánea. **Métodos:** Estudio descriptivo de 103 pacientes afectos de dermatosis cutánea consecutivamente visitados desde enero a marzo del año 2009 en la Unidad de Inmunología y Alergia cutánea del Servicio de Dermatología del Hospital del Mar, Parc de Salut Mar de Barcelona. Correlacionando los criterios de imputabilidad laboral de la patología cutánea mediante valoración del especialista y mediante entrevista personalizada incluyendo los criterios de Mathias por facultativo independiente. Valoración estadística descriptiva e inferencial. **Resultados:** 13 pacientes mostraban implicación laboral según la aplicación de los criterios de Mathias y 12 pacientes mostraban relevancia laboral según criterio del especialista en dermatología. La sensibilidad de los criterios de Mathias fue de un 100%, la especificidad fue de un 98,90%, el valor predictivo positivo de un 92,31% y el valor predictivo negativo de un 100%, con una prevalencia de 11,65%. **Conclusiones:** Los criterios de Mathias muestran una elevada validez y rendimiento, siendo útiles para el diagnóstico de eczema de contacto de origen laboral. Pensamos que su aplicación contribuiría en la precisión diagnóstica y pronóstica de las dermatitis de contacto profesionales. **Palabras clave:** Criterios diagnóstico ocupacional Mathias, eczema profesional.

## ABSTRACT

*Dermatoses represent 30% of occupational diseases, noting that 90% of them are contact eczemas which have a heavy impact on the economy and patients' quality of life. In 1989 Toby Mathias proposed seven criteria for evaluating the link between contact eczema and a given profession. **Objective:** To evaluate the usefulness of the responsibility criteria for occupational diseases as defined by Mathias on patients suffering from cutaneous dermatoses. **Methods:** Descriptive analysis of 103 patients suffering from cutaneous dermatosis evaluated consecutively from January to March 2009 at the Immunology and Skin Allergy Unit at the Dermatology Department at the Hospital de Mar, Barcelona. The analysis was done by correlating the skin disease occupational imputability criteria through specialist's assessment and the results from a personal interview including Mathias' criteria done by an independent doctor. A descriptive and inferential statistic study was done. **Results:** 13 patients showed a dermatosis with occupational relevance according to Mathias criteria and 12 patients showed occupational relevance according to the dermatologist's assessment. Sensitivity of the Mathias criteria was 100%, specificity was 98,90%, positive predictive value 92,31% and negative predictive value 100%, with a prevalence of 11,65%. **Conclusions:** Mathias criteria shows a high validity and performance, being useful for the diagnosis of contact eczema with occupational relevance. Its implementation would help on the diagnostic and prognostic accuracy of occupational contact dermatitis. **Keywords:** Diagnostic Criteria Mathias occupational, professional eczema.*

## Introducción

La *dermatosis profesional* es aquella alteración cutánea que se ve causada o empeorada por las condiciones de trabajo. Por otra parte, *el eczema de contacto* es una reacción inflamatoria eczematosa de la piel provocada por el contacto directo o ambiental con una sustancia ya sea de bajo peso molecular o bien una proteína.<sup>1</sup> *El eczema de contacto* es una inflamación cutánea pruriginosa en muchas ocasiones de origen multifactorial. Las lesiones propias del eczema evolucionan inicialmente en forma de intenso prurito y eritema, formándose inmediatamente vesículas, exudación, costra y liquenificación secundaria al rascado pudiéndose clasificar como agudo o crónico según el dominio de unas u otras lesiones. Domina en frecuencia el eczema de origen *irritativo (80%) sobre el alérgico (20%)*. El eczema de contacto alérgico (ECA) corresponde a un proceso de hipersensibilidad retardada tipo IV, no así el eczema de contacto irritativo (ECI), que podemos desarrollar todos exponiéndonos a una sustancia irritante a las concentraciones adecuadas.<sup>1-3</sup>

*El eczema profesional* es una entidad clínica y patológica bien caracterizada que puede ser desencadenada o empeorada por las condiciones de trabajo.

Algunos estudios de *prevalencia* revelan que el eczema de contacto puede ser sufrido por el 20% de la población en algún momento de su vida.<sup>4</sup> El eczema de contacto afecta al 5-9% de los hombres y al 13-15% de las mujeres considerando la población general.<sup>3</sup> Las tasas de prevalencia en Europa se consideran entre el 6,7% y el 10,6% de la población durante un período de 1 año.<sup>3</sup>

Excluyendo las lesiones accidentales, las dermatosis (alteraciones cutáneas) constituyeron cerca del 50% de las enfermedades profesionales en los Estados Unidos de América en el año 1982.<sup>2</sup> Por otra parte, estudios más recientes, del año 2004, indican que las dermatosis representaban hasta un 30% de todos los casos de enfermedad profesional en los países industrializados,<sup>5</sup> destacando que el 90% de las dermatosis profesionales son eczemas de contacto.<sup>6</sup>

En la mayoría de los países, la tasa de *incidencia* de eczema de contacto laboral registrada varía entre 5 y 19 casos por cada 10.000 trabajadores por año.<sup>3</sup> <sup>7</sup> La incidencia anual global del eczema de contacto laboral estimada en el proyecto EPIDERM en el Reino Unido, mostraba una tasa del 13 por 100.000 <sup>3-5</sup> y una prevalencia de 15 por 10.000 trabajadores.<sup>4</sup> En Dinamarca, la incidencia fue aproximadamente de un 8

por 10.000 trabajadores por año. En Alemania, la estimación global de incidencia del eczema de contacto laboral en el periodo 1990 a 1999 fue 6,7 casos por 10.000 trabajadores por año.<sup>3</sup>

A pesar de estos datos, la comparación entre países se ve obstaculizada por las diferencias existentes en la notificación de enfermedades profesionales. Además, los registros suelen ser incompletos; por lo tanto, la incidencia de eczema de contacto laboral tiende a estar subestimada. Por ejemplo, se ha estimado que la incidencia de las enfermedades dermatológicas profesionales en los Estados Unidos se ha subestimado de 10 a 50 veces y que los casos leves nunca son registrados.<sup>3</sup>

Las dermatosis profesionales tienen un importante *impacto socioeconómico*. Los *costes directos e indirectos* atribuidos a las dermatosis profesionales son elevados. El eczema de contacto profesional es una causa frecuente de discapacidad relacionada con el trabajo. En muchos países puede constituir hasta el 30% de las indemnizaciones económicas.<sup>3</sup> En los Estados Unidos de América un 25% de los trabajadores con dermatosis profesional pierde un promedio de 10 a 12 jornadas de trabajo.<sup>2-4</sup> Se estima que se pierden aproximadamente cuatro millones de días de trabajo cada año debido a absentismo laboral relacionados con enfermedades dermatológicas. Esto puede suponer un costo de alrededor de 200 millones £.<sup>5</sup>

Los costes de reinserción atribuidos a las dermatosis profesionales dependen de la capacidad de reubicar al paciente en su propio trabajo o en un nuevo empleo. Ocasionalmente, un cambio en el puesto de trabajo supone una reducción de ingresos.<sup>8</sup>

Los elevados costes atribuibles a los efectos sobre calidad de vida <sup>5</sup> de las dermatosis profesionales impactando en la vida personal y familiar del sujeto aún no han sido objetivo de un estudio en profundidad.<sup>8</sup>

Es difícil establecer la relación entre eczema de contacto y una ocupación específica sin criterio objetivo. En el año 1989, Toby Mathias propuso siete criterios para la evaluación de la relación entre el eczema de contacto y una ocupación dada. Considerados separadamente, ningún criterio proporciona suficiente evidencia de probable causa de eczema de contacto ocupacional.<sup>6</sup> Para considerar que un eczema de contacto tiene relación profesional el paciente debería responder positivamente a cuatro o más de los siete criterios.<sup>1</sup>

En España no se han realizado estudios de validación ni similares sobre la utilidad de los criterios de Mathias. Con el presente estudio se pretende evaluar la

utilidad de los criterios de Mathias para la determinación de la posible relación entre el eczema de contacto y el origen laboral.

El objetivo del estudio es evaluar la utilidad de los criterios de imputabilidad de enfermedad profesional cutánea definidos por Mathias.

### Material y Métodos

**Diseño:** Se trata de un estudio descriptivo para valoración de la utilidad de los criterios de imputabilidad de enfermedad profesional cutánea definidos por Mathias.

**Sujetos a estudio:** La población incluida en el estudio fueron los pacientes adultos estudiados de forma consecutiva en el Servicio de Dermatología del Hospital del Mar, mediante pruebas epicutáneas, durante el periodo que va desde el 26 de enero al 30 de marzo del año 2009. Se trata de una muestra de 103 pacientes evaluables, en la que no se estableció ningún criterio de exclusión, puesto que los pacientes acudían para ser visitados por distintos problemas dermatológicos independientemente de si el cuadro estaba relacionado con su trabajo o no.

Los casos estudiados correspondían a la población de pacientes afectos de dermatosis de contacto de origen laboral según los criterios de Mathias y el grupo control correspondía a la población de pacientes afectos de dermatosis cutáneas que acudían a la visita médica. Ambos grupos eran, similares desde el punto de vista demográfico.

Los datos demográficos, clínicos y diagnósticos relativos a cada paciente fueron recogidos a partir de la Historia clínica uniforme en soporte informático, la versión en castellano del programa WinAlldat /European Surveillance System for Contact Allergy. Siguiendo la historia guiada se recogen los datos de forma uniforme permitiendo crear una base de datos homogénea.

El estudio se ha realizado con garantía de confidencialidad de datos, un análisis anónimo de los mismos y previo consentimiento informado de los pacientes.

**Variables estudiadas:** Los pacientes se han analizado según sexo, edad, ocupación, orientación diagnóstica, localización de la enfermedad, estudios inmunoalérgicos realizados, resultados del estudio mediante epicutáneas y diagnóstico final. La relevancia profesional fue dada por el especialista en Dermatología y

por el resultado de la aplicación de los criterios de Mathias.

La edad se ha agrupado en dos categorías:  $\leq 35$  años y  $> 35$  años. La profesión se codificó según el código CNO. La orientación diagnóstica se ha clasificado en dermatosis eczematosa y dermatosis no eczematosa. El estudio del ECA se basaba en la realización de pruebas epicutáneas empleando la serie basal y series accesorias pertinentes según los casos. La positividad de la prueba del parche o epicutánea se consideró válida únicamente con reacciones de +, ++ y +++ al cuarto día de la aplicación del alérgeno de acuerdo con las recomendaciones del International Group of Contact Dermatitis y La European Society of Contact Dermatitis. La localización de la enfermedad se dividió en seis grupos: cabeza, tronco, extremidades, manos, pliegues de flexión y general. El diagnóstico dado según las características de la patología cutánea, se agrupó en cinco categorías: ECI, ECA, eczema atópico, urticaria y otros. La relevancia profesional valorada por el experto en dermatología derivada del estudio del paciente se agrupó en cinco categorías: actual no profesional, actual profesional, pasada no profesional, pasada profesional y desconocida. Independientemente se analizaron los datos de implicación laboral, resultado de la aplicación de los criterios de Mathias.

**Criterios de Mathias (Tabla 1):** Los criterios de Mathias son siete criterios objetivables que permiten establecer una relación de imputabilidad entre el eczema de contacto y una actividad laboral concreta.<sup>1</sup> Para considerar una dermatosis profesional el paciente deberá responder positivamente a cuatro o más de los siete criterios.<sup>1,5</sup>

La **valoración de enfermedad laboral** se realizó a través de la evaluación individual de las respuestas de los criterios de Mathias según un cuestionario y por la evaluación global de la historia clínica de cada paciente.

Dos médicos independientes evaluaron la relevancia profesional o no para cada uno de los pacientes. El experto en dermatología, en base a la clínica, el resultado de las pruebas epicutáneas y su experiencia personal estableció la relevancia profesional o no de cada uno de los casos. De manera independiente, otro médico realizó una entrevista personal a cada paciente mediante el interrogatorio de las preguntas incluidas en los criterios de imputabilidad de enfermedad profesional establecidos por Mathias y estableció la relación profesional o no en cada caso.

**Tabla 1. Criterios de Mathias****1. ¿Es la clínica compatible con dermatitis de contacto?**

Sí: Identificación de eczema con características clínicas: prurito, eritema, vesículas, exudación, costra, signos de liquenificación.

No: La clínica no es de eczema.

No concluyente: La dermatitis seborreica, eczema dishidrótico, eczema numular, eczema atópico y neurodermatitis pueden presentar una reacción eczematosa parecida.

**2. ¿Existe exposición laboral a potenciales irritantes o alergenicos cutáneos?**

Sí: Se debe preguntar sobre todas las exposiciones en el trabajo, incluyendo EPIS, cremas, jabones. Se debe conocer la información toxicológica.

No: La información toxicológica y/o la experiencia clínica indican que no hay exposición irritante o alérgica en el lugar de trabajo.

No concluyente: Si el médico no puede determinar este criterio éste no debe ser evaluado.

**3. ¿Es la distribución anatómica de la dermatitis compatible con la exposición cutánea en el trabajo?**

Sí: La dermatitis de contacto es usualmente más severa en las zonas de exposición de la piel en el puesto de trabajo.

No: La dermatitis respeta las zonas de máxima exposición pero afecta otras.

No concluyente: Hay excepciones a la anterior consideración como zonas más permeables: párpados, cara, genitales.

**4. ¿El tiempo entre exposición e inicio es compatible con dermatitis de contacto?**

Sí: La exposición fue anterior a la clínica. En el caso de dermatitis alérgica de contacto el periodo de latencia se puede esperar hasta seis meses.

No: El máximo de síntomas fue antes de la exposición laboral.

No concluyente: Si el periodo de latencia es mayor de seis meses la relación causal será difícil de precisar. Considerar que los trabajadores entre 50 y 60 años pueden ser susceptibles de tener más sensibilidad de piel por la edad.

**5. ¿Se han excluido las exposiciones no laborales como posibles causas?**

Sí: Otros irritantes como cosméticos, gomas, etc... deben ser excluidas por la historia clínica y ocasionalmente por prueba epicutánea.

No: Exposiciones no laborales pueden ser la causa de la dermatitis.

No concluyente: Sin una historia completa de exposiciones, el médico no puede confiar en excluir causa no laboral.

**6. ¿Existe mejoría de la dermatitis al retirar la exposición?**

Sí: Existe mejoría de la dermatitis en periodos de baja, fines de semana, vacaciones...

No: La dermatitis no mejora después del alejamiento del puesto de trabajo. En las dermatitis crónicas se podría esperar hasta tres o cuatro semanas.

No concluyente: Mejorías en periodos de baja o con modificaciones en el puesto de trabajo a veces son debidas al tratamiento médico.

**7. ¿Las pruebas epicutáneas o prick test implican una exposición laboral específica?**

Sí: Test de parche positivo apoya una relación causal sólo si la exposición ocurre en el área de trabajo, no indica la fuente de exposición. El test de provocación puede ser útil para confirmar una probable fuente de exposición a un alérgeno identificado por el test del parche

No: Resultados negativos alejan posibilidad.

No concluyente. Estudios incompletos, resultados falsos positivos o falsos negativos.<sup>1</sup>

Tal entrevista se llevó a cabo durante la semana en la que se estudiaba el paciente sin que las conclusiones finales emitidas por el experto hubieran sido suministradas al paciente, ni al facultativo que hizo la entrevista, siendo el estudio ciego tanto para el paciente como para el facultativo que entrevistó al paciente. Una vez obtenidos estos datos se hizo una correlación entre las conclusiones establecidas por el experto y la puntuación obtenida tras aplicar los criterios de imputabilidad laboral establecidos por Mathias mediante el cuestionario.

**Análisis estadístico:** Se realizó un estudio para conocer la validez y el rendimiento de los criterios de Mathias para establecer la imputabilidad laboral de la dermatosis. Siendo la enfermedad cutánea, eczema de contacto u otra, la variable dependiente y el origen laboral según criterios de Mathias la variable independiente. Dicho estudio se llevó a cabo mediante los programas estadísticos SPSS y EPIDAT. Se consideró como prueba diagnóstica patrón oro al diagnóstico dado por el experto en dermatología. Se calcularon las medidas de frecuencia y asociación: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, para un nivel de confianza del 95%, valorándose la significación estadística y se calcularon las medidas de frecuencia para cada categoría de las variables analizadas por separado, al igual que en el caso anterior, para un nivel de confianza del 95%, valorándose la significación estadística.

## Resultados

### **Análisis de la muestra de pacientes con dermatosis de origen no profesional definida según la aplicación de los criterios de Mathias (Tabla 2):**

La muestra se compone de un total de 90 pacientes, de los que 62 (68,9%) son *mujeres*. 64 (71,1%) individuos tenían más *de 35 años*. Las *actividades laborales* más frecuentes eran: 36 (40%) pacientes no trabajan en la actualidad (corresponden a los grupos de estudiantes, pensionistas y trabajos propios del hogar), 21 (23,3%) pacientes trabajan en ventas y servicios y 18 (20%) pacientes trabajan en oficios, operadores de equipo y transporte. 47 (52,2%) pacientes tuvieron como *orientación diagnóstica* inicial una dermatosis eczematosa. En cuanto a la *localización* de la patología cutánea, el lugar de aparición más frecuente fueron: cabeza (en 28 pacientes, 31,1%), seguido de distribución general en el 25,6% de los pacientes (23 pacientes), extremidades en el 20% (18 pacientes) y manos en el 7,8% (7 pacientes). El diagnóstico hallado con mayor frecuencia fue el grupo de otros diagnósticos en el 39,6% de los pacientes (36 pacientes), seguido del ECA en el 33% de los pacientes

(30 pacientes). Los *alérgenos* que dieron un mayor número de resultados positivos fueron los siguientes: 39 (39,8%) pacientes fueron positivos al caucho, gomas, plástico, 18 (18,4%) pacientes fueron positivos a metales y 14(14,3%) fueron positivos a fragancias.

### **Análisis de la muestra de 13 pacientes con dermatosis de origen profesional definida según la aplicación de los criterios de Mathias (Tabla 2):**

Los casos con implicación laboral son un total de 13 pacientes, de los que siete (53,84%) eran *mujeres*. Siete (53,84%) individuos eran *≤ de 35 años*. La actividad laboral más frecuente fue ventas y servicios, donde trabajaban ocho (61,53%) pacientes. 12 (92,3%) pacientes tuvieron como *orientación diagnóstica* una dermatosis eczematosa. A todos los pacientes se les realizaron epicutáneas con la serie basal, y a ocho (61,53%) de estos pacientes además se le realizaron series accesorias. En cuanto al diagnóstico primero hallado con mayor frecuencia fue el ECA en siete pacientes (53,84%) seguido de ECI en cuatro pacientes (30,8%) y en último lugar se encontró la urticaria de contacto en dos (15,4%) pacientes. Como diagnóstico segundo se encontró ECA en dos pacientes y ECI en dos pacientes. De estos 13 pacientes, los cuatro individuos diagnosticados de ECI como diagnóstico primero obtuvieron relevancia profesional debido al contacto con sustancias irritativas, no a alérgenos. De los siete pacientes con ECA como diagnóstico primero se obtuvieron los siguientes resultados de la prueba del parche: los *alérgenos* que dieron mayor número de resultados positivos fueron los siguientes: cuatro (57,14%) pacientes dieron positivo a metales, tres (42,85%) dieron positivo a fragancias, y tres (42,85%) pacientes dieron positivo al caucho, gomas, plástico. De estos siete pacientes con ECA como diagnóstico, cinco (71,42%) obtuvieron relevancia profesional actual, un paciente obtuvo relevancia desconocida y el caso (nº1) restante no se concluye que su ECA tenga relevancia profesional, sin embargo su diagnóstico segundo (ECI) sí tiene relevancia profesional. En cuanto a los dos pacientes con urticaria de contacto, un paciente (nº4) obtuvo resultados positivos para metales y el resultado de las pruebas epicutáneas concluyó en no relevancia profesional, mientras que el otro paciente afecto de urticaria (nº7) obtuvo un resultado positivo para el látex, que sumados a sus antecedentes de eczema de contacto en manos, historia clínica y laboral concluyeron en relevancia profesional. En cuanto a la *localización* de la patología cutánea, el lugar de aparición más frecuente fue en manos, apareciendo en 10 de los 13 pacientes (76,92%).

**Tabla 2. Descripción de toda la muestra estudiada (n=103), tanto pacientes con implicación laboral como pacientes sin implicación laboral**

Variables	Laborales (n=13)		No Laborales (n=100)	
	N(13)	%	N(90)	%
<b>1. Sexo</b>				
Hombres	6	46,2%	28	31,1%
Mujeres	7	53,8%	62	68,9%
<b>2. Edad</b>				
≤35 años	7	53,8%	26	28,9%
>35 años	6	46,2%	64	71,1%
<b>3. Ocupación I</b>				
a) Finanzas y administración	0		2	2,22%
b) Ciencias naturales aplicadas y relacionadas	1	7,7%	3	3,3%
c) Salud	2	15,4%	4	4,4%
d) Ciencias sociales, educación, administración pública y religión	1	7,7%	5	5,6%
e) Arte, cultura, recreación y deporte	0		1	1,1%
f) Ventas y servicios	8	61,5%	21	23,3%
g) Oficios, operadores de equipo y transporte	1	7,7%	18	20,0%
h) Trabajos propios del hogar	0		12	13,3%
i) Pensionistas	0		19	21,1%
j) No trabajo (trabajos propios del hogar, estudiantes)	0		5	5,6%
<b>4. Localización de la patología</b>				
Cabeza	1	7,7%	28	31,1%
Tronco	1	7,7%	8	8,9%
Extremidades	1	7,7%	18	20,0%
Manos	10	76,9%	7	7,8%
Flexuras	0		6	6,7%
General	0		23	25,6%
<b>5. Orientación diagnóstica</b>				
Dermatosis eczematosa	12	92,3%	47	52,
Dermatosis no eczematosa	1	7,7%	43	47,8%
<b>6. Diagnóstico</b>				
ECI	4	30,8%	4	4,4%
ECA	7	53,8%	30	33,0%
Eczema a tóxico	0		4	4,4%
Urticaria	2	15,4%	16	17,6%
Otros	0		36	39,6%
<b>7. Alérgenos con reacción positiva</b>				
Mezcla de perfumes	3	12,5%	14	14,3%
Fármacos	0		6	6,1%
Metales	5	20,8%	18	18,4%
Desinfectantes	3	12,5%	4	4,1%
Conservantes	1	4,2%	3	3,1%
Industria del caucho, goma	9	37,5%	39	39,8%
Colorantes	3	12,5%	7	7,1%
Otros	0		7	7,1%
<b>8. Relevancia</b>				
No profesional actual	0		35	71,4%
Profesional actual	11	84,6%	0	
Pasada no profesional	1	7,6%	10	20,4%
Pasada profesional	0		0	
Desconocida	1	7,6%	4	8,2%

**Resultados derivados del cuestionario de los criterios de imputabilidad de enfermedad profesional definidos por Mathias (Tabla 3):**

De la muestra total de 103 pacientes, 13 individuos respondieron con cuatro o más respuestas positivas a los criterios de Mathias (tabla 4): Dos pacientes obtuvieron como resultado cuatro respuestas positivas de los siete criterios. Nueve pacientes alcanzaron cinco respuestas positivas de los siete criterios. Dos pacientes dieron seis respuestas positivas de los siete criterios. Ningún paciente obtuvo los siete criterios con respuesta positiva. Concluyendo así que del total de la muestra estudiada 13 pacientes obtuvieron implicación laboral según los criterios de Mathias.

**Valoración de la relevancia profesional del especialista en dermatología (tabla 5):**

De los 13 pacientes que obtuvieron implicación laboral según los criterios de Mathias, 11 (84,6%) obtuvieron según la valoración del especialista también una relevancia profesional actual o pasada, en un caso la relevancia profesional no se pudo llegar a establecer y en otro caso se calificó como desconocida. La relevancia profesional actual no era idéntica para cada uno de los pacientes. Así por ejemplo si bien en algún caso la positividad frente un alérgeno detectado no mostraba relevancia profesional sin embargo el ECI concomitante sí la tenía. O quizá si el paciente mostraba positividad para dos alérgenos, uno de ellos sí que tenía implicación laboral y otro no. De hecho cada caso se valoró individualmente.

De los siete pacientes con ECA como diagnóstico primero, cinco (nº 3, 9, 11, 12 y 13) obtuvieron relevancia profesional actual en relación con los resultados de las pruebas inmunoalérgicas realizadas. El paciente nº 11, de ocupación camarero, con diagnóstico primero ECA y con localización de la patología en los pies, utilizaba un calzado para trabajar que le produjo el eczema de contacto en los pies. El paciente nº10 con presunción diagnóstica primera de eczema de contacto y con localización del eczema en la espalda, obtuvo una relevancia profesional desconocida en relación con los resultados de las pruebas inmunoalérgicas realizadas. Se trataba del caso de un guardia urbano que atribuía las molestias de eczema al material antirrefractario de la nueva camisa que empleaba. En este caso no se pudo demostrar mediante parcheo directo de la camisa que ésta fuera responsable del cuadro clínico, siendo negativos los resultados del estudio inmunoalérgico.

No se puede descartar que la clínica inicial inducida supuestamente por la camisa antirrefractaria empleada solamente durante el trabajo fuera responsable de su eczema. La cuestión es que mediante pruebas epicutáneas no pudimos demostrar una alergia al tejido de la camiseta, que sin embargo inducía una dermatitis irritativa. Cinco pacientes (nº 1, 2, 5, 6 y 8) obtuvieron relevancia profesional en relación a su diagnóstico, ECI, desarrollado en el entorno laboral y no por alérgenos. La paciente nº1 con diagnóstico primero de ECA y diagnóstico segundo ECI, obtuvo relevancia profesional en relación a su ECI y no a los resultados de las pruebas inmunoalérgicas realizadas. Un paciente (nº 7) de diagnóstico primero urticaria obtuvo relevancia profesional en relación a su antecedente de eczema de contacto en manos, los resultados de las pruebas inmunoalérgicas realizadas, su historia clínica y laboral.

**Correlación del resultado de los cuestionarios de Mathias y de la valoración de la relevancia profesional realizada por el experto en dermatología:**

Del total de la muestra estudiada, 13 pacientes obtuvieron implicación laboral según la aplicación de los criterios de Mathias frente a 12 pacientes con relevancia laboral según experto en dermatología (tabla 6).

Entre estos 13 pacientes se encontró un falso positivo (el paciente nº4), no coincidiendo la implicación laboral dada por los criterios de Mathias con la relevancia laboral según experto en dermatología. Este paciente nº 4 obtuvo relevancia pasada no profesional en relación con los resultados de las pruebas inmunoalérgicas realizadas. Sin embargo, respondiendo a las preguntas de los criterios de Mathias se obtenía relevancia profesional.

Como se puede observar en la tabla 6, al analizar las medidas de frecuencia encontramos los siguientes resultados: la sensibilidad de los criterios de Mathias es de un 100% (intervalo de confianza (IC) del 95%, 95,83 a 100), la especificidad es de un 98,90% (IC del 95%, 96,21 a 100), el valor predictivo positivo es un 92,31% (IC del 95%, 73,98 a 100) y el valor predictivo negativo es de un 100% (IC del 95%, 99,44 a 100), con una prevalencia de 11,65% (IC del 95%, 4,97 a 18,33). Con estos datos se puede decir que los criterios de Mathias tienen una elevada validez y rendimiento para el diagnóstico de eczema de contacto de origen laboral.

**Tabla 3. Resultados del cuestionario de los criterios de Mathias**

Nº Paciente	1. ¿Es la clínica consistente con eczema de contacto?	2. ¿Existe exposición laboral a potenciales irritantes o alérgenos cutáneos?	3. ¿Es la distribución anatómica del eczema consistente con la exposición cutánea en el trabajo?	4. ¿El tiempo entre exposición e inicio es consistente con eczema de contacto?	5. ¿Se han excluido las exposiciones no laborales como posibles causas?	6. ¿Existe mejoría del eczema al retirar la exposición?	7. ¿Las pruebas epicutáneas o prick test implican una exposición laboral específica?	Nº respuestas positivas a los criterios de Mathias
1	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	5
2	Sí	Sí	Sí	Sí	NC	Sí	No	5
3	Sí	Sí	Sí	Sí	NC	NC	Sí	5
4	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	4
5	Sí	Sí	Sí	Sí	NC	NC	No	4
6	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	5
7	Sí	Sí	Sí	Sí	NC	SÍ	Sí	6
8	Sí	Sí	Sí	Sí	NC	Sí	No	5
9	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	5
10	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	6
11	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	5
12	Sí	Sí	Sí	Sí	No	NC	Sí	5
13	NC <sup>a</sup>	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	5

<sup>a</sup>NC: No concluyente

**Tabla 4. Relevancia profesional establecida por especialista en dermatología en base a historia clínica y estudio diagnóstico mediante pruebas inmuoalérgicas**

Relevancia	Laboral		No laboral	
	(N=13)	%	(N=90)	%
No profesional actual	0	0 %	35	71,4%
Profesional actual	11	84,6%	0	
Pasada no profesional	1	7,6%	10	20,4%
Pasada profesional	0		0	
Desconocida	1	7,6%	4	8,2%

Tabla 5. Pacientes con implicación laboral; características demográficas, laborales y clínicas de los mismos y valoración de la relevancia profesional según Criterios de Mathias y valoración por el especialista en dermatología

Nº	Sexo	Edad (años)	Ocupación	Orientación diagnóstica	Estudio inmunológico <sup>b</sup>	Alergenos positivos <sup>c</sup>	Diagnóstico I	Diagnóstico II	Localización	Relevancia	Nº criterios Mathias +
1	M	47	Camatera	Eczema contacto	BASAL <sup>a</sup>	Bálsamo del Perú <sup>++</sup> , Mezcla	ECA	ECI	Manos	Alergenos: profesional actual	5
2	M	33	Peluquera	Eczema contacto	BASAL, Peluquería	-----	ECI	-----	Manos	ECI: profesional	5
3	M	24	Enfermera	Eczema contacto	BASAL, Desinfectantes, Conservantes,	Thiomersal <sup>+++</sup> , Formaldehído <sup>++</sup> , Cloruro de	ECA	ECI	Manos	ECA: a) Cloruro de cobalto, de	5
4	H	32	Patrón de barco	Urticaria	BASAL, FOTOTEST	Sulfato de níquel <sup>+++</sup>	Urticaria de contacto	ECA	Cara	Pasada profesional	4
5	H	21	Cocinero	Eczema irritativo	BASAL	-----	ECI	-----	Manos	ECI: profesional	4
6	M	52	Cuidados personales	Eczema irritativo	BASAL	-----	ECI	-----	Manos	ECI: profesional	5
7	M	27	Enfermera	Eczema contacto	BASAL, Desinfectantes, Conservantes,	Látex <sup>++</sup>	Urticaria	-----	Manos	Profesional actual	6
8	H	40	Mecánico	Eczema irritativo	BASAL, Aceite de corte, gomas, nísticos	-----	ECI	-----	Manos	ECI: profesional	5
9	M	42	Limpieza	Eczema irritativo	BASAL	Mezcla fragancias <sup>1</sup> <sup>++</sup> , Mezcla	ECA	-----	Manos	-Sulfato de níquel, Dicromato potásico,	5
10	H	53	Guardia urbana	Eczema contacto	BASAL	Thiomersal <sup>++</sup> , Imidazolidinurea	ECA	-----	Espalda	Desconocida	6
11	H	34	Camarero	Eczema contacto	BASAL, Dimetilumarato	Resina de para ter buil <sup>1</sup> tenol <sup>1</sup> , formaldehído <sup>+++</sup>	ECA	-----	Pies	Profesional actual cierta	5
12	H	49	Limpieza	Eczema contacto	BASAL, Gomas potásico	Dicromato <sup>+++</sup>	ECA	-----	Manos	Profesional actual cierta	5
13	M	27	Camatera	Eczema atópico	BASAL, Látex	Thiuram <sup>+++</sup> , Carbos mix <sup>+++</sup> , Sulfato de	ECA	Urticaria de contacto	Manos	- Sulfato de níquel: profesional	5

<sup>a</sup> Serie basal del grupo español de investigación de dermatosis de contacto y alergia cutánea; <sup>b</sup>Series suministradas por TROLAB; <sup>c</sup>Lecturas realizadas a D4.

**Tabla 6. Validez de los criterios de imputabilidad profesional definidos por Mathias**

Índice de confianza: 95,0%

		PATRÓN ORO		
		Laboral	No laboral	Total
MATHIAS	Laboral	12	1	13
	No laboral	0	90	90
	Total	12	91	103

	Valor	IC (95%)	
<b>Sensibilidad (%)</b>	100,00	95,83	100,00
<b>Especificidad (%)</b>	98,90	96,21	100,00
<b>Índice de validez (%)</b>	99,03	96,65	100,00
<b>Valor predictivo positivo (%)</b>	92,31	73,98	100,00
<b>Valor predictivo negativo (%)</b>	100,00	99,44	100,00
<b>Prevalencia (%)</b>	11,65	4,97	18,33

### Discusión

Los resultados del estudio muestran que al aplicar los criterios de Mathias la probabilidad de que un individuo con eczema de contacto de origen laboral sea clasificado como tal era del 100% (sensibilidad= 100%), con una especificidad del 98,9%, un valor predictivo positivo del 92,31% y un valor predictivo negativo del 100%, con lo que podemos decir que estos criterios tienen una elevada validez y rendimiento para el diagnóstico de eczema de contacto de origen laboral.

Del total de la muestra estudiada (n=103), 13 pacientes obtuvieron implicación laboral según los criterios de Mathias, frente a 12 pacientes con relevancia laboral según el especialista en dermatología. Se obtuvo un solo caso falsamente positivo empleando los criterios de Mathias.

Previamente Ingber y Merims realizaron un ejercicio similar al nuestro <sup>6</sup>. Dicho estudio se basaba en una muestra exclusiva de 19 pacientes con eczema de contacto de implicación laboral de acuerdo con los

criterios de Mathias. Estos pacientes interrumpieron su actividad laboral o bien sufrieron un cambio de puesto de trabajo. Los mismos pacientes fueron reevaluados entre 2 a 5 años después en relación a la presencia o no de eczema de contacto puesto que se habían implementado modificaciones de la actividad laboral. 14 de los 19 pacientes (74%) mostraban la desaparición por completo de su patología. Sólo cinco pacientes sufrían aún eczema, tres de los cuales continuaban expuestos al agente responsable en el lugar de trabajo. Si bien los autores concluyen que los criterios de Mathias son útiles para valorar el eczema de contacto profesional hacen una crítica referente al criterio nº 1. Según Mathias, incluso si el criterio nº 1 es negativo se podría afirmar o descartar la imputabilidad laboral del eczema de contacto en función de los otros criterios. Los autores están de acuerdo de la existencia de dermatitis de contacto no eczematosa profesional i.e dermatitis atópica. No obstante consideraban que en caso de negatividad a la primera pregunta no se permitiera proceder a las siguientes <sup>6</sup>.

Considerados separadamente, ningún criterio proporciona suficiente evidencia de probable causa de eczema de contacto profesional. Son siete criterios, cuyo número de respuestas positivas se suman independientemente de a qué criterio corresponda la respuesta. Según el estudio mencionado anteriormente, si la respuesta al criterio nº1 es negativa (como es el caso del paciente nº4), no habría ninguna razón para continuar el control de otros criterios, considerando que no existe relación entre eczema de contacto y trabajo.<sup>5</sup> Nosotros hemos aplicado los criterios de Mathias tal cual, por tanto aunque el criterio nº 1 resultó negativo seguimos adelante con el cuestionario.

Los resultados obtenidos en el presente estudio apoyarían la utilidad del empleo de los criterios de Mathias para determinar la imputabilidad laboral o no de la patología cutánea sufrida por los pacientes.

Otros estudios han intentado comparar la validez de un cuestionario de imputabilidad laboral con la opinión del médico especialista en la materia. Por ejemplo un estudio transversal realizado en Dinamarca en el año 2001 contó con una muestra de 724 empleados de una empresa de producción de palas de aerogeneradores. Se analizaba la validez de un cuestionario y de la anamnesis médica como dos medidas independientes. Dicho trabajo encontró una sensibilidad del 22% y una especificidad del 89% para el cuestionario frente a una sensibilidad del 45% y una especificidad del 87% para la anamnesis. Cuando la historia laboral se realizó por el facultativo médico como parámetro de selección la sensibilidad para el cuestionario aumentó a un 63-76% y para la anamnesis alcanzó un 70-83%. Se concluyó que en este caso la utilización de un cuestionario y la anamnesis médica eran problemáticas, cuando el propósito era de selección para el eczema de contacto. Sin embargo, estos instrumentos serían útiles para la vigilancia epidemiológica si el cuestionario se validara.<sup>7</sup>

En relación a nuestro trabajo hemos de tener en cuenta los siguientes aspectos. La respuesta a la primera pregunta, criterio 1º de los criterios de Mathias, aquella que interroga "¿Es la clínica consistente con eczema de contacto?" se respondió en base a la orientación diagnóstica dada por el paciente durante la entrevista. Se ha de tener en cuenta la ocasional ausencia de clínica en el momento del interrogatorio. Respecto al criterio nº2 o pregunta "¿Existe exposición laboral a potenciales irritantes o alérgenos cutáneos?" se consideró que no existía

exposición laboral en los grupos de ocupación clasificados como estudiantes, trabajos propios del hogar o pensionistas. En cuanto al criterio nº5 esto es la pregunta, ¿Se han excluido las exposiciones no laborales como posibles causas?, esta resultó de difícil evaluación, no pudiéndolo considerar como positivo en ningún caso, debido a que no pudimos excluir la exposición no laboral. El trabajador está en contacto con el/los alérgenos sospechados no sólo en su trabajo, sino también fuera de su ambiente laboral.<sup>5</sup> Respecto al criterio nº7 o ¿Las pruebas epicutáneas o prick test implican una exposición laboral específica? mencionar que para responder a este criterio son necesarios los resultados de las pruebas inmunoalérgicas aportadas por el experto en dermatología y se respondió a la pregunta tras la entrevista revisando la historia clínica del paciente.

Es conveniente realizar algunos comentarios acerca de la población de estudio. La población incluida se trataba de una muestra de 103 pacientes adultos estudiados de forma consecutiva en el Servicio de Dermatología del Hospital del Mar que fueron estudiados mediante pruebas epicutáneas por estar afectados de distintas enfermedades cutáneas durante el periodo que va desde el 26 de enero al 30 de marzo del año 2009. Se trata de una muestra en la que no se estableció ningún criterio de exclusión pues los pacientes acudían para ser visitados por problemas dermatológicos independientemente de si el cuadro estaba relacionado con su trabajo o no.

De los 13 pacientes con implicación laboral tras la aplicación de los criterios de Mathias seis pacientes (nº 3, 7, 9, 11, 12 y 13) obtuvieron relevancia profesional actual y un paciente (nº 10) obtuvo relevancia desconocida en relación con los resultados de las pruebas inmunoalérgicas realizadas. Por otra parte, los pacientes nº 1, 2, 5, 6 y 8 obtuvieron relevancia profesional en relación a su diagnóstico ECI, desarrollado en el entorno laboral.

El paciente nº4 mostraba un resultado falsamente positivo que condicionó la valoración de la sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Al analizar la validez de los criterios de Mathias según las diferentes variables, observamos cómo disminuyen sensibilidad, especificidad y valores predictivos en las variables en los lugares donde se encuentra el falso positivo. El diagnóstico primero era de urticaria de contacto sin relevancia profesional según especialista en dermatología, sin embargo obtiene implicación laboral según la aplicación de los criterios de Mathias.

El estudio presenta algunas limitaciones como i.e. la disponibilidad de un corto periodo de tiempo para su realización, la necesidad de conocimientos en dermatología o aporte por el especialista en la materia para responder al criterio nº 7, la ausencia ocasional de clínica activa de la patología en pacientes visitados que lleva a responder el criterio nº1 a través de la orientación diagnóstica dada por el paciente y la historia clínica. Este hecho se corresponde con la práctica clínica diaria en la que los pacientes acuden para ser valorados por el médico especialista habitualmente meses después de la presencia de los episodios clínicos y tras haber sido tratados. No obstante un porcentaje no despreciable de casos habitualmente severos acuden a la consulta diagnóstica para realización de pruebas con enfermedad evidente. Otra de las limitaciones del estudio es la presencia de un sesgo de selección, debido a que se trataban de datos hospitalarios.

Entre las fortalezas del estudio destaca un tamaño razonable de la muestra analizada, el estudio se realizó en un servicio de Dermatología con experiencia en patología laboral, las entrevistas de los cuestionarios se realizaron de forma independiente a la historia clínica por el especialista en dermatología.

También destacar la escasez de estudios existentes sobre este tema, y la importancia del diagnóstico del eczema de contacto de origen laboral. Son pocos los estudios de validación o similares sobre la utilidad de criterios que establezcan una relación entre el eczema de contacto y el trabajo, que sumado al impacto socioeconómico que conlleva, nos hace pensar en la necesidad de estudios que analicen de manera más exhaustiva, con muestras mayores, periodos de tiempo de estudio más amplios, etc el diagnóstico del eczema de contacto de origen laboral.

### Conclusión

Podemos concluir que en este ejercicio los criterios de Mathias se han demostrado útiles en la imputabilidad del origen profesional del eczema de los pacientes evaluados. Al conocer la aplicabilidad y la utilidad de los criterios de imputabilidad de enfermedad profesional definidos por Mathias se

recomienda su difusión. Ello contribuiría a una mejor evaluación de los casos de dermatosis cuya relevancia profesional ha de ser establecida.

### Bibliografía

1. Mathias C G T. Contact dermatitis and workers compensation: criteria for establishing occupational causation and aggravation. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 842-848.
2. Mathias C G T, Maibach H I. Perspectives in occupational dermatology. *West J Med* 1982; 137(6): 486-492.
3. Belsito DV. Occupational contact dermatitis: Etiology, prevalence, and resultant impairment/disability. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53(2): 303-313.
4. Gawkrödger DJ. Patch testing in occupational dermatology. *Occup Environ Med*. 2001; 58: 823-828.
5. English JSC. Current concepts of irritant contact dermatitis. *Occup Environ Med*. 2004; 61: 722-726.
6. Ingber A, Merims S. The validity of the Mathias criteria for establishing occupational causation and aggravation of contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2004; 51: 9-12.
7. Cartensen O, Rasmussen K, Ponten A, Gruvberger B, Isaksson M, Bruze M. The validity of a questionnaire-based epidemiological study of occupational dermatosis. *Contact Dermatitis*. 2006; 55: 295-300.
8. Sajjachareonpong P, Cahill J, Keegel T, Saunders H, Nixon R. Persistent post-occupational dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2004; 51: 278-283.

## El Lyral® podría no ser necesario en la batería estándar si ésta incluye la Mezcla de Fragancias 2.

HERAS F<sup>1</sup>, ARMARIO JC<sup>2</sup>, CARRASCOSA JM<sup>3</sup>, CONDE-SALAZAR L<sup>1</sup>, DE LA CUADRA J<sup>4</sup>, FERNÁNDEZ JM<sup>2</sup>, FERNÁNDEZ V<sup>5</sup>, GARCÍA B<sup>6</sup>, JIMÉNEZ AM<sup>7</sup>, GONZÁLEZ R<sup>8</sup>, GRIMALT R<sup>9</sup>, ORTIZ FJ<sup>10</sup>, PIÑEIRO B<sup>11</sup>, ROMAGUERA C<sup>9</sup>, SÁNCHEZ J<sup>12</sup>, SÁNCHEZ-PEDREÑO P<sup>13</sup>, SERRA E<sup>14</sup>, SILVESTRE JF<sup>15</sup>, VILAPLANA J<sup>9</sup>.

*Servicios de Dermatología de:* <sup>1</sup>Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Madrid; <sup>2</sup>Hospital Universitario de Puerto Real. Cádiz; <sup>3</sup>Hospital Germans Trias i Pujol. Barcelona; <sup>4</sup>Hospital General Universitario. Valencia; <sup>5</sup>Hospital Universitario de Santiago de Compostela; <sup>6</sup>Hospital Virgen Macarena. Sevilla; <sup>7</sup>Hospital Del Mar. Barcelona; <sup>8</sup>Hospital Santiago Apóstol. Vitoria; <sup>9</sup>Hospital Clínico Universitario. Barcelona; <sup>10</sup>Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid; <sup>11</sup>Práctica Privada. Vigo; <sup>12</sup>Hospital Universitario de La Princesa. Madrid; <sup>13</sup>Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia; <sup>14</sup>Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona; <sup>15</sup>Hospital General. Alicante.

### RESUMEN

**Introducción:** Tanto el hidroxiiisohexil ciclohexano carboxaldehído (Lyral®) al 5% y la mezcla de fragancias 2 (FM2) se han añadido recientemente a distintas baterías estándar. Esto podría ser redundante, ya que la FM2 contiene Lyral® al 2,5%, además de otras cinco fragancias. **Objetivo:** Evaluar la frecuencia de positividades a FM2 en aquellos pacientes sensibilizados a Lyral®. **Métodos:** Se parcheó Lyral® y FM2 en la batería estándar a los pacientes atendidos entre 2007 y 2009 en 15 unidades de dermatología de contacto. Los alérgenos fueron suministrados por Chemotechnique® y Marti Tor®. Se realizaron lecturas los días 2 y 3/4. **Resultados:** Sobre un total de 5812 pacientes, 52 (0,9%) presentaron una prueba positiva a Lyral®. De estos pacientes sensibilizados al Lyral®, el 92% (48/52) presentaron una prueba positiva a FM2; el 40% (21/52) presentaron una positividad a la mezcla de fragancias clásica (FM1); y sólo el 19% (10/52) fueron positivos al Bálsamo de Perú. Al comparar distintas casas comerciales, la FM2 suministrada por Chemotechnique® fue positiva en el 95% (35/37) de los pacientes sensibilizados al Lyral®; La FM2 suministrada por Marti Tor® fue positiva en el 87% (13/15). **Conclusión:** La inclusión de Lyral® en la batería estándar podría evitarse si dicha batería contiene la FM2, ya que esta mezcla constituye una buena herramienta de *screening* para los pacientes sensibilizados al Lyral®.

**Palabras clave:** Lyral; hidroxiiisohexil ciclohexano carboxaldehído; mezcla de fragancias 2; mezcla de fragancias II; batería estándar.

### ABSTRACT

**Background:** Both hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyral®) at 5% pet. and fragrance mix 2 (FM2) have been recently added to different baseline patch test series. This could be redundant because FM2 contains Lyral® at 2,5%, among other five fragrances. **Objective:** To evaluate the frequency of a positive patch test to FM2 in those patients who were positive to Lyral®, when both patches were tested in a baseline series. **Methods:** Lyral® and FM2 were routinely patch tested in the baseline series on patients who were studied at different contact dermatitis units of the Spanish Contact Dermatitis Research Group (GEIDAC), between 2007 and 2009. Allergens were supplied by Chemotechnique® and Marti Tor®. Readings were recorded at day 2 and day 3/4. **Results:** On a total of 5812 patients tested simultaneously with Lyral® and FM2, 52 (0,9%) had a positive patch test to Lyral® 5% pet. Of these Lyral® sensitized patients, 92% (48/52) were also positive to FM2; 40% (21/52) were positive to fragrance mix 1 (FM1), and only 19% (10/52) were positive to Balsam of Peru. When different allergen suppliers were compared, the FM2 supplied by Chemotechnique® was positive in 95% (35/37) of the patients sensitized to Lyral®. The FM2 supplied by Marti Tor® was positive in 87% of the cases (13/15). **Conclusion:** Lyral® patch test could be avoided in a baseline patch test series if FM2 is tested, considering that 92% of patients sensitized to this fragrance are detected with the FM2, which constitutes a good screening tool for Lyral®.

**Key Words:** Lyral; hydroxyisohexyl cyclohexene carboxaldehyde; Fragrance mix 2; Fragrance mix II; standard series.

### Introducción

El Lyrál® (Hidroxiisohexil-ciclohexano-carboxaldehído) es una fragancia introducida en el mercado cosmético en los últimos años. Se emplea principalmente en jabones, desodorantes, perfumes y cremas emolientes. Los casos de sensibilización al Lyrál® han originado que esta fragancia, junto a una nueva mezcla de fragancias que lo contiene (Fragrance Mix 2: FM2), se hayan incorporado a las baterías estándar recomendadas por los grupos de trabajo en dermatología de contacto de distintos países<sup>1,2,3</sup> entre ellos el español<sup>1</sup>.

Existen trabajos recientes en los que se demuestra que la FM2 es de gran utilidad en la práctica para la detección de pacientes sensibilizados al Lyrál®, así como a otras fragancias<sup>1,2</sup>. Sin embargo, el hecho de parchear simultáneamente en una batería estándar el Lyrál® (a una concentración del 5%) y la FM2 (que contiene Lyrál® al 2,5%) quizás sea redundante, ya que la FM2 podría detectar al grueso de los pacientes sensibilizados al Lyrál®. Para conocer la sensibilidad que presenta la mezcla de fragancias FM2 para las sensibilizaciones al Lyrál®, hemos llevado a cabo un estudio multicéntrico parcheando simultáneamente en una batería estándar ambas preparaciones.

### Materiales y Métodos

Se parcheó de forma rutinaria a los pacientes atendidos entre 2007 y 2009 en 15 unidades de dermatología de contacto del Grupo Español para la Investigación en Dermatología de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC) el Lyrál® y la FM2 en la batería estándar. Los alérgenos fueron suministrados por Chemotechnique® y/o Marti Tor®, permanecieron 2 días adheridos a la piel de la espalda de los pacientes y se realizaron lecturas el día 2 y el día 3/4, según los centros. Además, se buscaron otras positividades existentes en los pacientes sensibilizados al Lyrál® y que podrían constituir un marcador de dicha sensibilización.

### Resultados

En total se parchearon simultáneamente con Lyrál® y la Mezcla de Fragancias 2 (FM2) a 5812 pacientes. 52 pacientes (0,9%) presentaron una

positividad al Lyrál® 5% en vaselina. De estos 52 pacientes sensibilizados al Lyrál®, 48 (92%) presentaron una positividad a FM2; 21 presentaron una positividad a la Mezcla de Fragancias clásica (FM1); y 10 de los pacientes sensibilizados al Lyrál® presentaron una positividad al Bálsamo de Perú.

Respecto a las dos casas comerciales analizadas, la FM2 suministrada por Chemotechnique® fue positiva en el 95% de los pacientes sensibilizados al Lyrál® (35/37). La FM2 suministrada por Marti Tor® fue positiva en el 87% de los pacientes sensibilizados a esta fragancia (13/15).

En la tabla 1 se recogen las proporciones de positividades de los distintos marcadores de fragancias en los pacientes sensibilizados al Lyrál®.

### Discusión

La alta proporción (92%) de resultados positivos para la Mezcla de Fragancias 2 (FM2) en los pacientes sensibilizados al Lyrál®, podría dar lugar a que en las distintas baterías estándar se parcheara la FM2 como herramienta de *screening* de esta fragancia, sin necesidad de añadir el Lyrál® por separado. Este hecho ahorraría un alérgeno en la batería estándar española, y lo equiparía además a lo que se viene realizando clásicamente con el resto de fragancias, como son las contenidas en la mezcla clásica (FM1), que no se testan por separado como forma de *screening* en todos los pacientes parcheados, a pesar de que algunas de sus fragancias también presentan una prevalencia de sensibilizaciones importante. Es más, en nuestro medio no hemos detectado una prevalencia de sensibilización excesivamente alta al Lyrál® (0,9%) que justifique la inclusión de este alérgeno, por sí solo, en una batería estándar en la que también se añade la FM2.

Un aspecto que no se ha tenido en cuenta en este estudio es la relevancia de las sensibilizaciones al Lyrál®, aunque tenemos la impresión de que ésta es alta. Este hecho hace que, ante un paciente con un eccema de contacto que podría estar causado por cosméticos o fragancias, se realicen las pruebas epicutáneas con baterías específicas para dichos alérgenos. No debe olvidarse que la batería estándar se trata de un método de *screening* de los alérgenos más frecuentes, mientras que la clínica presentada por el paciente guía la adición o no de otras baterías en el estudio.

**Tabla 1. Porcentaje de otros parches positivos encontrados en pacientes sensibilizados a Lyral®.  
FM: Mezcla de fragancias.**

FM2 (Chemotechnique®)	FM2 (Marti Tor®)	FM1	Bálsamo de Perú
95%	87%	40%	19%

Una limitación de este estudio podría ser el relativo escaso número de pacientes sensibilizados al Lyral® que hemos analizado (52). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en nuestro medio la sensibilización a esta fragancia ronda el 1%, tal como se corrobora en este trabajo y en un estudio previo mucho más reducido<sup>4</sup>. Dada esta relativa baja incidencia de sensibilización al Lyral®, se hace difícil encontrar un número significativo de pacientes, a pesar de tratarse de un estudio multicéntrico como el que presentamos.

Respecto a las casas comerciales que han sido analizadas, la diferente sensibilidad de FM2 encontrada podría resultar engañosa, al haberse estudiado muy pocos pacientes con los alérgenos suministrados por una de ellas (Marti Tor®). Sí resulta llamativo que, teniendo en cuenta solamente a los pacientes estudiados con las preparaciones de Lyral® y FM2 de Chemotechnique®, el número de pacientes sensibilizados al Lyral® que son detectados simplemente con la FM2 alcanza el 95%, una proporción muy alta para una prueba de cribado compuesta por una mezcla de alérgenos (Figura 1).



**Figura 1:** Pruebas positivas simultáneas para Lyral® y Mezcla de fragancias 2.

En conclusión, el parche de Lyral® en la batería estándar podría obviarse si la FM2 se incluye en dicha batería, considerando que esta mezcla constituye un buen método de *screening* para detectar a los pacientes sensibilizados al Lyral®.

### **Bibliografía**

1. Frosch P J, Johansen J D, Menné T, Rastogi S C et al. Lyréal® is an important sensitizer in patients sensitive to fragrances. *Br J Dermatol* 1999; 141: 1076-1083.
2. Geier J, Brasch J, Schnuch A, Lessmann H et al. Lyréal® has been included in the patch test Standard series in Germany. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 295-297.
3. Frosch P J, Pinker C, Rastogi S C, Andersen K E et al. Patch testing with a new fragrance mix detects additional patients sensitive to perfumes and missed by the current fragrance mix. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 207-215.
4. Heras F, Díaz-Recuero JL, Cabello MJ, Conde-Salazar L. Sensibilización al Lyréal®. *Actas Dermosifiliogr*. 2006; 97: 374-378.
5. Cuesta L, Silvestre JF, Toledo F, Lucas A et al. Fragrance contact allergy: a 4-year retrospective study. *Contact Dermatitis* 2010; 63: 77-84.

## Sensibilización a Corticosteroides. Resultados del GEIDAC

ARMARIO JC<sup>1</sup>, ALOMAR A<sup>2</sup>, BORREGO L<sup>3</sup>, DE LA CUADRA J<sup>4</sup>, DE LAS HERAS F<sup>5</sup>, FERNÁNDEZ-REDONDO V<sup>6</sup>, FERNÁNDEZ-VOZMEDIANO JM<sup>1</sup>, GARCÍA-BRAVO B<sup>7</sup>, GIMÉNEZ-ARNAU A<sup>8</sup>, GONZÁLEZ-PÉREZ R<sup>9</sup>, ORTIZ-DE-FRUTOS J<sup>10</sup>, PIÑEIRO B<sup>11</sup>, ROMAGUERA C<sup>12</sup>, SALAZAR LC<sup>5</sup>, SÁNCHEZ-PEDREÑO P<sup>13</sup>, SÁNCHEZ-PÉREZ J<sup>14</sup>, SERRA E<sup>2</sup>, SILVESTRE JF<sup>15</sup>, VILAPLANA J<sup>12</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Univ. de Puerto Real (Cádiz). <sup>2</sup>Hospital de la Santa Creu i San Pau (Barcelona). <sup>3</sup>Hospital Insular (Las Palmas de Gran Canaria). <sup>4</sup>Hospital General Universitario (Valencia). <sup>5</sup>Escuela Nacional de Medicina del Trabajo (Madrid). <sup>6</sup>Hospital Gil Casares (Santiago de Compostela). <sup>7</sup>Hospital Univ. Virgen Macarena (Sevilla). <sup>8</sup>Hospital del Mar (Barcelona). <sup>9</sup>Hospital Santiago Apostol (Vitoria). <sup>10</sup>Hospital 12 de Octubre (Madrid). <sup>11</sup>Clínica Dermatológica (Vigo). <sup>12</sup>Hospital Clinic (Barcelona). <sup>13</sup>Hospital Univ. Virgen de la Arrixaca (Murcia). <sup>14</sup>Hospital de La Princesa (Madrid). <sup>15</sup>Hospital de Alicante (Alicante). España.

### RESUMEN

**Introducción:** Los corticoides utilizados como marcadores de las posibles sensibilizaciones son el tixocortol pivalato, budesonida y la hidrocortisona-17- butirato. **Material y método:** Estudio epidemiológico retrospectivo multicéntrico sobre la prevalencia de sensibilización a corticoides en el periodo 2008-2009. Se incluyeron un total de 7503 pacientes (2910 hombres y 4593 mujeres) procedentes de 15 centros estudiados por sospecha de dermatitis alérgica de contacto. Se realizaron pruebas epicutáneas con la batería estándar del GEIDC incluyendo budesonida, tixocortol pivalato e hidrocortisona-17-butilato. **Resultados:** Del total de pacientes parcheados encontramos prueba positiva en el 56,14% de los casos. La sensibilización global a corticoides representó el 1,21% de nuestros pacientes parcheados (91 casos) lo que correspondió al 2,48% del grupo con pruebas positivas. El grupo estaba formado por 46 hombres y 45 mujeres, con una edad media de 51,01 años. El alérgeno más frecuente fue budesonida (50%), seguido de tixocortol (27%) e hidrocortisona (26%). Los resultados fueron relevantes en el 54,7% de los casos, sobre todo en los casos de budesonida y tixocortol. El 20,89% de los pacientes presentaban prueba positiva a más de un corticoide, siendo la asociación más frecuente budesonida e hidrocortisona (50%). La sensibilización exclusiva a hidrocortisona representó el 23,07%. La sensibilización a corticoides en la batería general fue marcador de sensibilización a otros corticoides sólo en 5 casos (5,49%) sin poder relacionarse con ninguna molécula concreta. **Conclusiones:** La sensibilización a corticoides en nuestro medio es poco frecuente. La budesonida y el tixocortol son los mejores marcadores, pero la adición de la hidrocortisona a la batería estándar permite el diagnóstico de casos que de otra manera pasarían desapercibidos.

**Palabras clave:** dermatitis de contacto alérgica, epidemiología, corticosteroides

### ABSTRACT

**Introduction:** Corticoids used as markers for possible sensitizations are tixocortol pivalate, budesonide and hydrocortisone-17-butyrate. **Material and Methods:** Multicentre retrospective epidemiological study on the prevalence of sensitization to corticoids between 2008 and 2009. A total of 7,503 patients (2,910 male and 4,593 female) with suspected allergic contact dermatitis from 15 different centres were included in the study. Patch tests were performed with the GEIDC standard battery including budesonide, tixocortol pivalate and hydrocortisone-17-butyrate. **Results:** Out of the total of patched patients, 56.14% showed positive reaction. General sensitization to corticoids represented 1.21% of patched patients (91 cases), 2.48% of the Group with positive tests. The group included 46 men and 45 women with an average age of 51.01. Budesonide was the most frequent allergen (50%), followed by tixocortol (27%) and hydrocortisone (26%). Results were important in 54.7% of cases, particularly those with budesonide and tixocortol. 20.89% of patients had positive tests to more than one corticoid; the most frequent association was budesonide and hydrocortisone (50%). Exclusive sensitization to hydrocortisone represented 23.07% of cases. Sensitization to corticoids in the general battery became a marker for sensitization to other corticoids only in 5 of the cases (5.49%); we could not relate this to a specific molecule. **Conclusions:** Sensitization to corticoids is rare in our environment. budesonide and tixocortol are the best markers, but the addition of hydrocortisone to the standard battery enables the diagnosis of cases, which otherwise would go unnoticed.

**Key Words:** allergic contact dermatitis, epidemiology, corticosteroids

## Introducción

La dermatitis de contacto a corticoides se manifiesta habitualmente como una complicación del tratamiento tópico. Su clínica característica es la de una dermatitis previa que se vuelve resistente al tratamiento con corticoides o que empeoran con el mismo. Los marcadores que se utilizan para el screening de la sensibilización a corticoides son el tixocortol pivalato, budesonida e hidrocortisona-17-butirato<sup>1</sup>.

## Material y Métodos

Hemos realizado un estudio epidemiológico retrospectivo multicéntrico, en el que recogimos los datos clínicos de todos los pacientes valorados en 15 centros nacionales entre Enero de 2008 y Diciembre de 2009. Un total de 7503 pacientes completaron el estudio.

Se realizaron pruebas epicutáneas con la bacteria estándar del Grupo Español para Investigación de Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea, incluidos budesonida, tixocortol pivalato e hidrocortisona-17-butirato. Las lecturas se llevaron a cabo a las 48 y 96 horas, siguiendo los criterios del *International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG)*. Todas las pruebas sugestivas de respuesta irritativa fueron excluidas para el análisis. La relevancia de las pruebas positivas fue establecida en relación con la historia clínica del paciente.

## Resultados

De los 7503 pacientes estudiados, 115 (60 hombres y 55 mujeres) mostraron al menos 1 prueba positiva a corticoides (1,53%), de los cuales presentaban relevancia positiva en 63 casos (54,8%). La edad media de este grupo fue de 51.01 años. De las tres sustancias utilizadas como screening, la que mostró mayor grado de sensibilizaciones fue budesonida (50%), seguida de tixocortol pivalato (27%) e hidrocortisona-17-butirato (23%).

El 20,86% de los pacientes sensibilizados a corticoides tuvieron respuesta positiva a 2 o más corticoides. La asociación más frecuente fue budesonida + hidrocortisona-17-butirato (50%), seguido de tixocortol pivalato + hidrocortisona (25%) y budesonida + tixocortol-pivalato (17%). El 8% de los casos mostraron respuesta positiva a las tres

moléculas. Es importante destacar que la sensibilización exclusiva a hidrocortisona-17-butirato en la batería estándar representó el 23.07% de sus positividadades.

La sensibilización a corticoides en la batería estándar fue marcador de sensibilización a otro corticoide sólo en 5 casos (5.49%) sin que se pueda relacionar con ninguna molécula concreta (2 dexametasona, 1 betametasona, 1 clobetasol, 1 metilprednisolona). Si estos resultados los ordenamos según los Grupo de Sensibilización de los corticoides, el mayor número de sensibilizaciones fueron para Grupo A (37%) y Grupo B (37%), seguidos del Grupo D (18%) y Grupo C (8%).

## Discusión

La sensibilización a corticoides se produce por un fenómeno de hipersensibilidad tipo IV. El alérgeno no parece ser el corticoide por sí mismo, sino que depende de un metabolito formado en la piel. Los principales metabolitos son los esteroides glicoxilados o 21-dehidrocorticosteroides. Esta molécula actuaría como un hapteno que reacciona con los aminoácidos, sobre todo con la arginina, dando lugar a un compuesto con capacidad alérgica<sup>2</sup>.

El grupo de los corticoides no fluorados presenta un mayor riesgo de sensibilización que los fluorados. Los principales alérgenos dentro del grupo de los corticoides son hidrocortisona, hidrocortisoína-17-butirato, budesonida y tixocortol pivalato<sup>3</sup>. Hay que hacer el diagnóstico diferencial con los cuadros de sensibilización a otros componentes que pueden estar incluidos en la formulación final de aplicación tópica como lanolina, parabenos o antibióticos<sup>4</sup>.

La clínica típica es la de un empeoramiento o falta de respuesta al tratamiento de un eczema o dermatosis previa. También se han descrito otras formas de manifestación como dermatitis aerotransportadas, alergia de contacto faríngea por inhalación, alergia de contacto sistémica, lupus eritematoso-like, eczema crónico seco y fisurado o eczemas diseminados<sup>5</sup>.

A la hora de realizar su estudio, hay que tener en cuenta que existe un esquema de clasificación de los corticoides en función de su estructura química y potencial de reacción cruzada. Los agentes representativos de cada grupo y usados como screening son tixocortol pivalato para el Grupo A (Grupo hidrocortisona), budesonida para el Grupo B

(Grupo triamcinolona) y hidrocortisona-17-butilato para Grupo D (Grupo hidrocortisona-butilato). El Grupo C (Grupo betametasona) no tiene molécula de screening debido a su bajo potencial de sensibilización. El Grupo D se subdivide en D1 o D2 en función de la sustitución metilo o halogenización en C16. Se han descrito reacciones cruzadas entre Grupo A y D<sup>6</sup>.

La sensibilización a corticoides es poco frecuente. Se han realizado múltiples estudios multicéntricos que han mostrado una prevalencia entre el 0.2% y 6%. El riesgo de sensibilización aumenta con el uso prolongado y es mayor con algunos fármacos concretos, por lo que varía de unas regiones a otras según los hábitos de prescripción<sup>7</sup>. En este sentido nuestro índice de sensibilización (1.53%) es similar a los encontrados en otros estudios nacionales (1,31%, Alicante 2009)<sup>8</sup> y algo inferior a los que se han publicado desde otros centros Europeos (2.71%, Anna Goosens 2008)<sup>9</sup>. Aunque la distribución por Grupos de Sensibilización es análoga en todos los estudios.

### Conclusión

La sensibilización a corticoides en nuestro medio es poco frecuente y está dentro del rango descrito por otros autores. Los tres agentes necesarios para su screening son budesonida, tixocortol pivalato e hidrocortisona-17-butilato. La adición de esta última a la batería estándar permite diagnosticar casos que de otra manera pasarían desapercibidas.

### Bibliografía

1. Dooms-Goosens A. Clinical aspects of contact allergy to corticosteroids. *Dermatology* 1995; 191: 109–114.
2. Wilkinson SM, Jones MF. Corticosteroids usage and binding to arginine: determinants of corticoid hypersensitivity. *Br J Dermatol* 1996;135:225-230
3. Thomson KF, Wilkinson SM, Powell S, Beck MH. The prevalence of corticosteroid allergy in two U.K. centres: prescribing implications. *Br J Dermatol* 1999;141:863-866
4. Lauerma AI, Reitamo S. Contact allergy to corticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:618-622
5. Baeck M, Goossens A. Patient with airborne sensitization/contact dermatitis from budesonide-containing aerosols "by proxy". *Contact Dermatitis* 2009;61:1-8
6. Laguna C, Zaragoza V, de la Cuadra J. Allergic contact dermatitis to hydrocortisone as a complication to tattoo care. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100:246-248
7. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:1-15.
8. Pérez Crespo M, Silvestre JF, Lucas A, Mataix J, Ballester I. Allergic contact dermatitis due to corticosteroids: a 3-years retrospective study in a hospital skin allergy unit. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100:291-297
9. Baeck M, Chemelle JA, Terreux R, Drieghe J, Goossens A. Delayed hypersensitivity to corticosteroids in a series of 315 patients: clinical data and patch test results. *Contact Dermatitis* 2009;61:163-175.

# Sensibilización al Disulfuro de Dialilo. Nuestra experiencia durante un período de 8 años.

GONZÁLEZ-PÉREZ R, MARTÍNEZ Z, GOULA S, MONTIS MC, SOLOETA R.

*Servicio de Dermatología. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz*

## RESUMEN

**Introducción:** Nuestro interés por el disulfuro de dialilo, principal alérgeno del ajo, surgió hace más de 10 años tras observar durante el período de 16 meses 4 casos de sensibilización simultánea a Quaternium-15 y disulfuro de dialilo.

**Objetivos:** Establecer la prevalencia de la sensibilización al disulfuro de dialilo en nuestro entorno y estudiar la frecuencia de reacciones simultáneas entre Quaternium 15 y disulfuro de dialilo. **Material y métodos:** Desde Marzo del 2002 al mismo mes del 2010 se han parchado 1260 pacientes con el disulfuro de dialilo al 1% vaselina, añadido a la batería estándar del GEIDAC. **Resultados:** Se obtuvo una positividad al disulfuro de dialilo en el 3,7% de los pacientes estudiados (IC95% 2,6-4,7%), siendo relevante en el 73,91%. Esto sitúa al disulfuro de dialilo como el 7º alérgeno más frecuente en nuestra serie. La sensibilización a este alérgeno se asoció de manera estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) con la profesión de ama de casa y con la clínica de pulpitis. En los 1260 pacientes estudiados no evidenciamos ninguna reacción simultánea entre Quaternium 15 y disulfuro de dialilo. **Conclusiones:** La prevalencia y relevancia en nuestra área de la sensibilización al disulfuro de dialilo justificaría su inclusión en la batería estándar del GEIDAC. Por otro lado, no hemos observado nuevos casos de sensibilización simultánea entre disulfuro de Dialilo y Quaternium-15, por lo que probablemente los hallazgos previos sean coincidentes

**Palabras clave:** Ajo; disulfuro de dialilo; sensibilización; dermatitis de contacto; Quaternium-15.

## ABSTRACT

**Introduction:** Our interest for diallyl disulfide which is the main allergen in garlic, came up more than ten years ago after noticing four cases of simultaneous sensitization to Quaternium-15 and diallyl disulfide during a 16-month period.

**Objective:** To determinate the prevalence of sensitization to diallyl disulfide in our area and study the frequency of simultaneous reactions to Quaternium-15 and diallyl disulfide. **Material and methods:** 1260 patients were patch tested with 1% diallyl disulfide in petrolatum in addition to the GEIDAC standard series, from March 2002 to March 2010.

**Results:** Diallyl disulfide was positive in 3.7% of the studied patients (CI 95% 2,6-4,7%), being relevant in the 73,91% of the cases. This fact places diallyl disulfide as the seventh most common allergen in our series. The sensitization to this allergen was statistically significantly ( $p < 0,05$ ) linked to the profession of housewife and to the clinical findings of pulpitis. Among the 1260 studied patients it was not detected any simultaneous cross-reaction between Quaternium 15 and diallyl disulfide. **Conclusions:** The prevalence and relevance of sensitization to diallyl disulfide in our area justifies its inclusion in the GEIDAC standard series. Furthermore we have found no more cases of simultaneous sensitization to diallyl disulfide and Quaternium 15, so the previous findings have probably been a coincidence.

**Key words:** Garlic; diallyl disulfide; sensitization; contact dermatitis; Quaternium 15.

## Introducción

Las dermatitis de contacto por ajo (*Allium sativum*), más frecuentemente irritativas que alérgicas, se producen principalmente tras su manipulación con fines culinarios y, por tanto, afectarán preferentemente a las manos manifestándose característicamente como una pulpitis seca y fisurada. El disulfuro de dialilo, principal alérgeno del ajo, se encuentra

comercializado al 1% en vaselina para su utilización en las pruebas epicutáneas, considerándose una preparación apropiada para el estudio de estos pacientes. Otros alérgenos conocidos de esta hortaliza son el alilpropildisulfuro, la alicina y la alliniasa<sup>1</sup>.

Varios autores españoles, miembros del GEIDAC, han constatado en su entorno una prevalencia de la sensibilización al disulfuro de dialilo

superior a la de otros alérgenos incluidos en la batería estándar del GEIDAC<sup>2-4</sup>.

Nuestro interés por este alérgeno surgió hace más de 10 años tras observar durante un período de 1 año 4 casos de sensibilización simultánea a Quaternium-15 y disulfuro de dialilo,

### Material y métodos

Se ha realizado un estudio prospectivo observacional cuyos objetivos eran establecer la prevalencia de la sensibilización al disulfuro de dialilo en nuestro entorno y estudiar la frecuencia de reacciones simultáneas entre Quaternium 15 y disulfuro de dialilo.

Para ello durante el periodo comprendido entre Marzo del 2002 y Marzo del año 2010. se parchearon 1260 pacientes con el disulfuro de dialilo al 1% vaselina (Chemotecnique diagnostics®, Suecia), añadido a la batería estándar del GEIDAC (True test®, laboratorios Mekos, Aps. Dinamarca, y alérgenos adicionales de Chemotecnique diagnostics®, Suecia). Las lecturas se realizaron a las 48 y 96 horas siguiendo las recomendaciones del ICDRG (*Internacional Contact Dermatitis Research Group*). La relevancia de los resultados positivos se establecieron en función de la historia clínica de los pacientes.

### Resultados

Se obtuvo una positividad al disulfuro de dialilo en 46 casos lo cual representa el 3,7% del total de los pacientes estudiados (IC95% 2,6-4,7%), con relevancia presente en el 73,91% de los mismos. La edad media de los pacientes sensibilizados fue de 58 años (58,4±16,7), siendo mujeres el 76,1% (IC 63,8-88,4) de los casos positivos. Por profesiones, la amas de casa constituían el grupo más numeroso de pacientes sensibilizados a este alérgeno (43,5%: IC 29,2-57,8) (tabla 1), siendo la pulpitis (42,2%: IC 27,8-56,7) la clínica principal en estos casos (tabla 2). Además un 20% de los pacientes alérgicos al disulfuro de dialilo presentaban una clínica secundaria que también se manifestaba más frecuentemente como una pulpitis (tabla 3). El disulfuro de dialilo se situó como el 7º alérgeno más frecuente durante el período del estudio, por detrás del níquel, cobalto, tiomersal, mercurio, parafenilendiamina y la mezcla de fragancias 1. Otros parches positivos obtenidos en los paciente alérgicos al disulfuro de dialilo se detallan en la Figura 1.

**Tabla 1: Profesiones de los pacientes sensibilizados al disulfuro de dialilo**

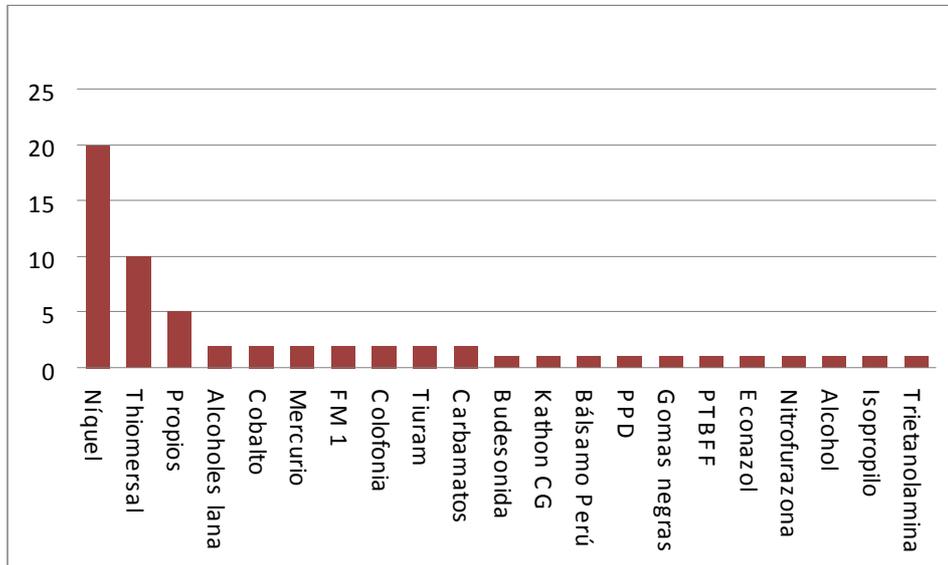
	PROFESIÓN		
	Frecuencia	Porcentaje	IC (95%)
hogar	20	43,5	29,2-57,8
jubilado	6	13,0	3,3-22,8
sanitario	6	13,0	3,3-22,8
hostelería y alimentos	4	8,7	0,6-16,8
profesor	3	6,5	0,0-13,7
religioso	1	2,2	0,0-6,4
construcción	1	2,2	0,0-6,4
oficina	1	2,2	0,0-6,4
metalurgia	1	2,2	0,0-6,4
textiles	1	2,2	0,0-6,4
artes gráficas	1	2,2	0,0-6,4
paro	1	2,2	0,0-6,4
TOTAL	46	100,0	

Tabla 2: Clínica principal de los casos positivos

CLÍNICA PRINCIPAL			
	Frecuencia	%	IC (95%)
Pulpitis	19	42,2	27,8-56,7
Otras dermatitis manos	5	11,1	1,9-20,3
Dermatitis cérvico-facial	4	8,9	0,6-17,2
D. Dishidrótica manos	3	6,7	0,0-14,0
Dermatitis palpebral	3	6,7	0,0-14,0
Dermatitis tronco	3	6,7	0,0-14,0
Excoriaciones y prurito generalizado	2	4,4	0,0-10,5
Mucositis	2	4,4	0,0-10,5
Dermatitis extremidades	2	4,4	0,0-10,5
Dermatitis flexural	1	2,2	0,0-6,5
Dermatitis generalizada	1	2,2	0,0-6,5
<b>TOTAL</b>	<b>45</b>	<b>100,0</b>	
Perdidos	1		

Tabla 3: Clínica secundaria de los pacientes alérgicos al disulfuro de dialilo

CLÍNICA SECUNDARIA			
	Frecuencia	% respecto al total de pacientes con clínica (N=45)	IC (95%)
pulpitis	2	4,4	0,0-10,5
dermatitis cervico-facial	1	2,2	0,0-6,5
dermatitis extremidades	1	2,2	0,0-6,5
dermatitis generalizada	1	2,2	0,0-6,5
dermatitis manos	1	2,2	0,0-6,5
dermatitis palpebral	1	2,2	0,0-6,5
dermatitis pies	1	2,2	0,0-6,5
excoriaciones y prurito generalizado	1	2,2	0,0-6,5
<b>TOTAL</b>	<b>9</b>	<b>20,0</b>	<b>8,3-31,7</b>

**Figura 1: Otros parches positivos observados en los pacientes sensibilizados al disulfuro de dialilo**

La sensibilización al disulfuro de dialilo se asoció de manera estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) con la profesión de ama de casa y con la clínica de pulpitis. Esta alergia también era más frecuente, aunque sin significación estadística ( $p > 0,05$ ), en las mujeres y en aquellos pacientes sin historia personal ni familiar de atopia. En los 1260 pacientes estudiados no evidenciamos ninguna reacción simultánea entre Quaternium 15 y disulfuro de dialilo.

### Discusión

La inclusión de nuevos contactantes dentro de una batería estándar está condicionada por el cumplimiento de una serie de requisitos mínimos como son una prevalencia de la sensibilización a dicho alérgenos superior al 0,5%-1% en los pacientes con sospecha de dermatitis de contacto, una presencia habitual de la sustancia en el ambiente u entorno de estos pacientes, un alto grado de relevancia clínica, una alta fiabilidad de los resultados obtenidos con las pruebas epicutáneas (concentración y vehículos apropiados), unos mínimos efectos adversos tras su aplicación y la ausencia de toxicidad<sup>5</sup>.

El disulfuro de dialilo, considerado el principal alérgeno del ajo y el único comercializado para el estudio de los pacientes en los que se sospecha una sensibilización de tipo IV a esta hortaliza, cumple en nuestro entorno estas premisas. Así, según nuestro estudio su prevalencia en nuestro medio es del 3,7% de los pacientes estudiados con una relevancia del 73,91%. Estos datos coinciden con los obtenidos por otros autores españoles de diversa procedencia geográfica<sup>2-4</sup>. Se trata además de una sustancia ampliamente usada con fines culinarios en nuestro país y se encuentra comercializada a una concentración del 1% en vaselina, lo cual le confiere una fiabilidad y seguridad para su empleo en las pruebas epicutáneas. Por todo ello, consideramos que el disulfuro de dialilo debería ser incluido en la batería estándar del GEIDAC, previa determinación de su concentración apropiada para evitar falsos positivos irritativos. De Groot recomienda una concentración del 0,5%<sup>6</sup> y en las publicaciones revisadas la concentración oscila entre un 0,1% y un 5%<sup>1-4,7,8</sup>, encontrándose comercializado al 1% en vaselina (Chemotecnique diagnostics, Suecia.).

Por otro lado, en un trabajo previo que presentamos en el año 2002 describíamos la sensibilización simultánea al disulfuro de dialilo y el conservante liberador de formaldehído Quaternium-15 (cloruro de N-(3-cloroalil)- hexaminio). Esta asociación la evidenciamos en 4 pacientes durante un período aproximado de 16 meses. En aquel momento propusimos la posibilidad de una reacción cruzada entre estas 2 sustancias basándonos en que ambas moléculas comparten un radical "alil" ( $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$ ) en su estructura<sup>9</sup>. A pesar de esta similitud química entre estos 2 alérgenos, en ninguno de los 46 casos positivos al disulfuro de dialilo registrados durante los 8 años de duración del presente estudio se observó una sensibilización simultánea al Quaternium-15.

### Conclusiones

La prevalencia y relevancia en nuestra área de la sensibilización al disulfuro de dialilo justificaría su inclusión en la batería estándar del GEIDAC. Por otro lado, no hemos observado nuevos casos de sensibilización simultánea entre disulfuro de dialilo y Quaternium-15, por lo que probablemente los hallazgos previos sean coincidentales.

### Bibliografía

1. Le Coz CJ, Ducomes G. Plants and plants products. En: Frosch PJ, Menné T, Lepoittevin JP (eds). Contact Dermatitis. Berlin, Heidelberg, Nueva York: Springer Verlag, 2006; 751-800.
2. Fernández-Vozmediano JM, Armario-Hita JC, Manrique-Plaza A. Allergic contact dermatitis from diallyl disulfide. Contact Dermatitis 2000; 42: 108-109.
3. Actualización en la sensibilización por contacto al disulfuro de dialilo. Armario Hita JC, Carranza Romero C, Fernández Vozmediano JM. 55 Reunión del GEIDAC 2009, Comunicación oral.
4. Miranda-Romero A, Vega J, Torrero MV, Aragonese H, García-Muñoz M. Datos de interés sobre los alérgenos: Níquel 2,5-5%, Euxyl K400 y disulfuro de dialilo. Actas Dermosifiliogr. 2001; 92 (Supl 2): 220-224.
5. Bruze M, Conde-Salazar L, Goosens A, Kanerva L, White IR. Thoughts on sensitizers in a standard path test series. Contact Dermatitis 1999; 41: 241-250.
6. De Groot A. Patch testing. Test concentrations and vehicles for 4350 chemicals. 3<sup>rd</sup> ed. Wapserveen: Acdegroot publishing; 2008.
7. Lembo G, Balato N, Patruno C, Aurichio L, Ayala F. Allergic contact dermatitis due to garlic (*Allium sativum*). Contact Dermatitis 1991; 25: 330-331.
8. McFadden JP, White IR, Rycroft JG. Allergic contact dermatitis from garlic. Contact Dermatitis 1992; 27: 333-334.
9. R. González-Pérez, R. González-Hermosa, B. Aseguinolaza, L. Díaz-Ramón. R. Soloeta. Sensibilización simultánea a ajo y Quaternium-15: Descripción de 4 casos. Reunión de la Sección VNAR 2002, Comunicación oral.

# Eczema Alérgico de Contacto por 1-Bromo-3-Cloro-5,5-Dimetilhidantoína

MARTÍNEZ-ESCALA ME<sup>1</sup>, PUJOL-MONTCUSÍ JA<sup>3</sup> ESPONA M<sup>2</sup>, SALAS E<sup>2</sup>, PUJOL R<sup>1</sup>, GIMÉNEZ-ARNAU A<sup>1</sup>

*Servicio de Dermatología<sup>1</sup> y Farmacia<sup>2</sup>. Hospital del Mar. Barcelona. Universitat Autònoma, Barcelona. Servicio de Dermatología<sup>3</sup>. Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona.*

## RESUMEN

El bromo-3-cloro-5,5-dimetilhidantoína (BCDMH) es un componente químico estructuralmente relacionado con la hidantoína que, en contacto con el agua produce una liberación de ácido hipoclorito y ácido hipobromito. Es utilizado como desinfectante de agua de piscinas y de agua potable. El BCDMH se ha considerado responsable de una epidemia de eczema de contacto irritativo en Inglaterra (1983). Su capacidad de sensibilizar por contacto ha sido sugerida recientemente al publicarse un total de 4 casos en los que se realizó estudio mediante pruebas epicutáneas con el BCDMH. Presentamos dos casos clínicos de sensibilización al BCDMH, demostrado mediante pruebas epicutáneas, de los cuales, el primero destaca por su relevancia profesional.

**Palabras clave;** Agua, Bromo-3-chloro-5,5-dimethylhydantoin, Eczema, Eczema de contacto alérgico, profesional

## ABSTRACT

*Bromo-3-chloro-5,5-dimethylhydantoin (BCDMH) is a chemical structurally related to hydantoin which reacts slowly with water releasing hypochlorous acid and hypobromous acid. It is used as a disinfectant for recreational and drinking water. BCDMH was described as being responsible for an epidemic of irritant contact dermatitis in Great Britain (1983). Its sensitizing capacity was recently demonstrated when four cases of contact allergic dermatitis to BCDMH were demonstrated by patch testing. Two new cases of contact allergic dermatitis to BCDMH are presented and for the first case, an occupational relevance is stressed.*

**Key Words;** Water, Bromo-3-chloro-5,5-dimethylhydantoin, Eczema, allergic contact dermatitis, professional

## Introducción

El 1-bromo-3-cloro-5,5-dimetilhidantoína (BCDMH) es una sustancia química estructuralmente relacionada con la hidantoína. Es un componente blanco cristalino con un olor bromado y acetinado, insoluble en agua, pero soluble en acetona. El BCDMH contiene reactivos clorados y brominados, liberando ácido hipoclorito y ácido hiposódico cuando reacciona con el agua<sup>1</sup>. Se utiliza como desinfectante químico para aguas de recreo, y para la purificación de agua potable. En 1983, se describió la primera epidemia de eczema de contacto por BCDMH en Gran Bretaña<sup>2</sup>. Fitzgerald *et al* (1995)<sup>3</sup> y Sasseville *et al* (2004)<sup>4</sup> sugirieron que el BCDMH tiene capacidad sensibilizante demostrada en 4 pacientes mediante pruebas epicutáneas con soluciones de Halobromo® y ProGuard®, dos de los cuales eran usuarios de

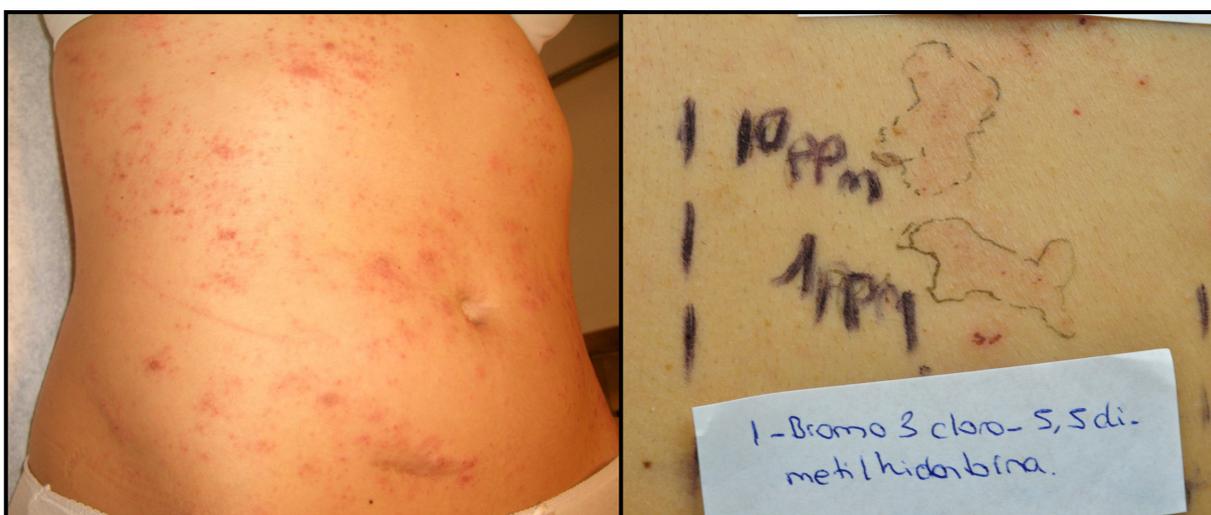
piscinas. Las concentraciones recomendadas de testar el BCDMH son del 1 al 2% diluido en agua.

## Casos Clínicos

**Caso 1.** Mujer de 36 años, sin antecedentes patológicos de interés, acudió a nuestro servicio por una erupción pápulo-vesicular de 6 meses de evolución. La paciente trabajaba de profesora de "aquagym", hecho que le obligaba a estar un total de 2 – 3 horas diarias en el agua, 3 veces por semana. La erupción se desarrollaba inmediatamente después de la exposición a una piscina en particular, cuyo mantenimiento se realizaba con el producto de BCDMH a una concentración de 2.5 a 3 ppm (límite autorizado 3 – 6 ppm). La paciente no experimentaba síntomas similares en las piscinas de aguas cloradas. En la consulta, la paciente mostraba una erupción pápulo-vesicular en tronco, axilas, antebrazos y

piernas, muy pruriginosa. Se realizó una biopsia en sacabocados donde se observó un infiltrado linfocitocítico con múltiples eosinófilos, y espongiosis en la epidermis, hallazgos compatibles con eczema. En el examen de laboratorio no se detectaron alteraciones del hemograma, función renal, función hepática, proteinograma. La dosificación de la inmunoglobulina E y el perfil autoinmune no evidenciaba alteraciones destacables siendo las serologías hepáticas de virus B y C negativas. Se

realizaron pruebas epicutáneas con la serie basal de alérgenos europea y del GEIDAC junto con el BCDMH directamente diluido en vaselina a concentraciones del 5%, 1%, 0.1%, 100 ppm, 10 ppm, 1 ppm. Se detectó una reacción fuertemente positiva (D4+++), al BCDMH a 5%, así como un eritema papular-vesicular (D4++) a concentraciones de 1 ppm i 100 ppm. La paciente fue diagnosticada de eczema de contacto alérgico por BCDMH.



**Fig 1. a)** Erupción pápulo-vesiculosa localizada en tronco y axila. **b)** Pruebas epicutáneas con BCDMH y reacción positiva a concentraciones de 1 y 10 ppm diluido en vaselina.

**Caso 2.** Varón de 38 años que mostraba una erupción papular en tronco y axilas, pruriginosa, de 12 meses de evolución y que se desarrollaba siempre después de la exposición al agua de una determinada piscina. El paciente era un usuario habitual de una piscina de interior con una frecuencia de 1 hora diaria tres veces por semana. Sin embargo, no desarrollaba esta erupción cuando se bañaba en otras piscinas o balnearios. La piscina implicada se desinfectaba mediante el BCDMH. Se practicó un protocolo de parcheo similar al caso anteriormente expuesto (BCDMH diluido en vaselina a una concentración del 5%, 1%, 0.1%, 100 ppm, 10 ppm, 1 ppm). Se observó una reacción positiva (D4++) a una concentración del 1%. El paciente, así como en el primer caso fue diagnosticado de eczema de contacto alérgico por BCDMH.

Dos pacientes que consultaron por prurito y eritema en relación con la exposición al agua de piscina desinfectada con BCDMH fueron también parcheados siguiendo el mismo protocolo no habiéndose podido demostrar sensibilización por sufrir probablemente molestias de tipo irritativo.

Al mismo tiempo se parchearon 16 controles sanos con BCDMH al 5%, 1% y 0.1% diluido en vaselina. Uno de ellos mostró una reacción leve irritativa (D4+) a la concentración del 1% a las 96 h.

### Discusión

Hay pocos estudios en la literatura que describan los problemas de salud y las enfermedades de la piel susceptibles a ser desarrolladas por los empleados de las piscinas (desde los empleados del mantenimiento a los profesores de deporte acuático).

Los principales factores de riesgo implicados en el desarrollo de estos problemas de salud son el calor y la humedad (fuera del agua), el calor dentro del agua, los agentes humectantes y secantes, las infecciones y los agentes químicos<sup>6</sup>. La primera revisión al respecto fue publicada en el año 2005<sup>7</sup>. Se realizó una encuesta a 190 empleados, de los cuales un 44% referían sufrir distintos problemas de piel, la mayoría de ellos correspondían teóricamente eczema de contacto. El 70% refería síntomas cutáneos a los 6 meses de una repetida exposición al agua de la piscina. Las principales limitaciones de este estudio fueron, en primer lugar que se realizó mediante encuesta sin objetivar presencialmente las supuestas lesiones, y en segundo lugar que en ningún caso se realizaron pruebas epicutáneas. No hay estudios publicados en los que se compare el grado de severidad del eczema desarrollado en piscinas cloradas frente a las piscinas bromadas.

El BCDMH es una sustancia química efectiva para destruir las colonias de *Pseudomonas*<sup>1</sup>. Fue introducido en el 1980 como sustituto de los productos clorados. Sin embargo, esta sustancia parece tener capacidad irritativa. Se han descrito sucesivamente múltiples casos de eczema de contacto entre usuarios y empleados de piscinas, asumiéndose directamente que el mecanismo irritativo era el responsable, no habiéndose realizado pruebas epicutáneas de comprobación. El eczema de contacto inducido por los productos bromados consiste en prurito persistente con o sin erupción eritematosa, ocasionalmente en forma de lesiones en placas, discoides o eczema difuso. Raramente se han observado habones. Los síntomas y signos cutáneos empeoran con el tiempo de exposición.

Posteriormente, se han publicado cuatro casos de eczema de contacto alérgico por BCDMH<sup>3,4</sup>. Se realizaron pruebas epicutáneas a las concentraciones recomendadas del producto (la concentración publicada recomendada de BCDMH para las pruebas epicutáneas es del 1 al 2% en agua; hipoclorito sódico 1% en agua, bases bromadas al 0.5% y 1% en agua). El mismo procedimiento se ha aplicado a nuestros pacientes. Nuestro primer paciente desarrolló una reacción eccematosa positiva a las 96 h a una concentración de 1 – 10 ppm en vaselina, mientras que el segundo la reacción eccematosa se detectó a una concentración superior, al 1%. Es importante destacar que en el primer caso se pudo detectar una reacción positiva a una

concentración menor de la permitida oficialmente en las piscinas (3 – 6 ppm). La reacción positiva observada en ambos casos y la negatividad objetivada en el grupo control apoyaba el diagnóstico final de nuestros pacientes como eczema de contacto alérgico por BCDMH.

Es importante tener en cuenta, que en el primer caso el eczema alérgico de contacto al BCDMH tenía relevancia profesional, afectando a las actividades laborales diarias de la paciente cuando se sumerge en una piscina en la que se utiliza el BCDMH como desinfectante.

### Conclusiones

El diagnóstico de alergia de contacto secundario a sustancias con potencial irritante puede ser difícil en ocasiones. El desarrollo de prurito y de erupciones pruriginosas eritematosas y excepcionalmente eccematosas tras exponerse a piscinas y aguas de balnearios con productos bromados esta poco descrito y posiblemente infra diagnosticado. El eczema alérgico de contacto por BCDMH siempre es menos frecuente que los fenómenos irritativos. En los pacientes presentados, la presencia de una positividad en las pruebas epicutáneas con BCDMH y la negatividad de los controles sanos permitió apoyar el diagnóstico de alergia de contacto por BCMH.

### Bibliografía

1. Pardo A, Nevo K, Vigister D, Lazarov A. The effect of physical and chemical properties of swimming pool water and its close environment on the development of contact dermatitis in hydrotherapists. *Am J Industrial Med* 2007; 50: 122-126.
2. Raycroft RJ, Penny PT. Dermatoses associated with brominated swimming pools. *Br Med J* 1983; 287: 462.
3. Fitzgerald DA, Wilkinson SM, Bhaggoe R, Beck MH, English J S C. Spa pool dermatitis. *Contact dermatitis* 1995; 33: 53.
4. Sasseville D, Moreau L. Contact allergy dermatitis to 1-bromo-3-chloro-5,5-dimethylhydantoin in spa water. *Contact dermatitis* 2004 50: 323-324.

5. De Groot. Test Concentrations and Vehicles for 4350 Chemicals PATCH TESTING. Third edition . Ed Anton © Acdegroot publishing 2008
6. Penny PT. Hydrotherapist pools of the future-the avoidance of health problems. J Hosp Infect 1991;18:535-542.
7. Lazarov A, Nevo K, Pardo A, Froom P, Self-reported skin disease in hydrotherapists working in swimming pools. Contact dermatitis 2005; 53: 327-331.

# Dermatitis de Contacto Profesional por Sellantes (4 casos)

ROMAGUERA C<sup>1</sup>, GRIMALT R<sup>1</sup>, VILAPLANA J<sup>1</sup>, LLAGOSTERA M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad e Alergia. Servicio Dermatología. Hospital Clinic. Barcelona.

<sup>2</sup>Dermatología. Mútua Universal. Barcelona.

## RESUMEN

Se presentan cuatro casos de dermatitis de contacto profesional en cuatro trabajadores de la misma empresa, sensibilizados a algunas resinas acrílicas contenidas en un agente sellante denominado ThreeBond®, que manipulan habitualmente, haciendo caso omiso, en parte, de las medidas de prevención suministradas por la empresa.

**Palabras clave:** Dermatosis profesionales, ThreeBond®, HEMA, HPMA, EGDMA, TEGDMA.

## ABSTRACT

Four cases of occupational allergic contact dermatitis are presented. All patients worked in the same factory and developed sensitivity to some acrylic resins contained in a sealing agent called ThreeBond®. Arguing that the manipulation of the product was not easy with the use of gloves, and not following medical advices, they worked without any hand protection.

**Key words:** Occupational contact dermatitis, ThreeBond®, HEMA, HPMA, EGDMA, TEGDMA.

## Introducción

Las resinas acrílicas son polímeros termoplásticos o copolímeros del ácido acrílico o de sus ésteres. La polimerización de los monómeros acrílicos se obtiene por dos métodos: temperatura ambiental o calentamiento (se añaden iniciadores, aceleradores y catalizadores) o con luz UV, luz visible o haz de electrones.

Una clasificación de las resinas acrílicas, con la estamos de acuerdo, fue diseñada y publicada por Björkner en 1998<sup>1</sup> y es la siguiente: monoacrilatos (MA), monometacrilatos (MMA), acrilatos multifuncionales, prepolímeros, acrilonitrilos, acrilamidas y derivados y cianoacrilatos.

Las resinas acrílicas clínicamente pueden dar lugar a: DAC, DIC y urticarias de contacto.

Dentro de esta clasificación, los acrilatos multifuncionales, se utilizan en prótesis dentales y ortopédicas, pegamentos, adhesivos, barnices, uñas artificiales, tintas y planchas de impresión, parquetes y suelos de madera, sellantes en la industria siderometalúrgica y del automóvil (Loctite®, ThreeBond®, Sta-lok®).

Los acrilatos multifuncionales más importantes y más frecuentes en cuanto a sensibilización se refiere son:

- hidroxietilmetacrilato (HEMA),
- hidroxipropilmetacrilato (HPMA),
- etilenglicoldimetacrilato (EGDMA),
- dietilenglicoldimetacrilato (DEGDMA),
- trietilpropiltrimetacrilato (TEPTMA),
- trietilenglicoldimetacrilato (TEGDMA),
- butanedioldimetacrilato (BUEDMA).

## Casos Clínicos

En Octubre del 2009, se requiere a nuestra Unidad de Alergia cutánea para estudiar cuatro pacientes que trabajan en una misma empresa en una cadena de montaje de motocicletas y que presentan idéntico cuadro clínico que afecta las palmas y las regiones interdigitales de los dedos de ambas manos. Estas lesiones, muy pruriginosas, consisten en la aparición en la topografía ya indicada de vesículas y ampollas que evolucionan de forma crónica y que tras cursar baja laboral y con tratamiento adecuado (corticoides tópicos y antihistamínicos y corticoides vía oral) van desapareciendo dando lugar a lesiones escamosas y fisuradas, que posteriormente también desaparecen. En los tres pacientes, cuando vuelven a su trabajo habitual, las lesiones recidivan de inmediato (el cuarto paciente cambia de puesto de trabajo). En

su trabajo, los cuatro pacientes contactan con grasas y aceites y una resina sellante denominada ThreeBond®, a la que achacan como responsable de sus problemas. Los pacientes están obligados a utilizar unos guantes protectores especiales de un material de tela gruesa, aunque todos confiesan que en determinados momentos puntuales prescinden de ellos.

Los tres pacientes estudiados son: A.B.P. de 35 años que inicia las lesiones al mes y medio de trabajo, J.M.F.B. de 40 años que inicia las lesiones al cabo de 10 meses y D.L.M. de 32 años que inicia sus lesiones a los 6 meses. El cuarto paciente no se estudió ya que cambió de trabajo.

Los tres pacientes fueron sometidos a la práctica de pruebas epicutáneas con la serie estandar del GEIDAC, con la serie de plásticos y colas de Chemotechnique® (PG 1000), con la serie de acrilatos-adhesivos de Chemotechnique® (MA 1000) y, por los datos aportados en la historia clínica y la más que segura relación causa-efecto de la clínica con la mencionada resina ThreeBond®, también se efectuaron epicutáneas con ésta a las concentraciones del 1%, 0,5% y 0,1% en solución acuosa.

En las correspondientes lecturas a las 48 y 96 horas ningún alérgeno de las series estandar y de plásticos y colas resultó positivo en ninguno de los tres pacientes. De la serie de acrilatos, en los tres pacientes resultaron positivos: HEMA, HPMA y EGDMA y el ThreeBond® a las tres concentraciones y en uno de ellos también resultó positivo el TEGDMA. No se efectuaron pruebas en controles sanos con ThreeBond® a las 3 concentraciones por el gran riesgo que tienen estas resinas acrílicas de inducir sensibilizaciones activas.

### Discusión

Las dermatitis alérgicas de contacto, con clínica de eczema, en fase aguda, por resinas acrílicas relacionadas tras el contacto con este sellante denominado ThreeBond® ya ha sido referido en la literatura<sup>2-5</sup>. Este producto pertenece al grupo de los llamados acrilatos multifuncionales dentro de la clasificación de las resinas acrílicas<sup>1</sup>. En el año 2000, Turker y Beck<sup>6</sup>, en una estadística de 15 años, entre 1983 y 1995 encontraron un 15% de positividades a met(acrilatos), de los que el 71% eran de carácter

profesional y el 29% restante se presentaba en usuarios; de los profesionales el 34% estaba relacionado con profesionales de la especialidad de odonto-estomatología (dentistas, auxiliares de clínica y protésicos o mecánicos dentales) y el 66% restante se relacionaba con otras distintas profesiones.

En resumen, en esta comunicación se presenta una epidemia de cuatro casos, de dermatitis alérgica de contacto eczematosa localizada en ambas manos, en una misma empresa, con sensibilización a algunas resinas acrílicas contenidas en un agente sellante denominado TheeBond. Estos casos posiblemente no se hubieran producido caso de haber utilizado correctamente los guantes proporcionados por la empresa, lo que confirma que en ciertas profesiones, deben controlarse al máximo, ésta y cualquier otra medida de prevención destinada a evitar el contacto de posibles alérgenos o irritantes directamente con la piel o por vía aerotransportada.

### Bibliografía

1. Björkner B. Resinas acrílicas. Symposium Internacional De Dermatología Laboral. Mapfre Medicina. Madrid, 1998 vol 9, sup 1:58-66.
2. Romaguera C., Conde Salazar L., Grimalt F. Dermatitis de contacto por resinas y plásticos. En Dermatitis de Contacto de F. Grimalt y C. Romaguera. Ed. Syntex. Barcelona 2ª Ed. 1987: 195-229.
3. Romaguera C., Conde Salazar L. Plásticos y resinas sintéticas. En Tratado de Dermatosis Profesionales de Garcia Perez A., Conde Salazar L., Gimenez Camarasa J.M. Eudema eds. S.A. Madrid 1ª Ed. 1987: 184-224.
4. Conde Salazar L., Romaguera C. Dermatitis por plásticos. En Dermatitis de Contacto de Gimenez Camarasa J.M.. Aula Médica Ediciones. Madrid 1999: 245-281.
5. Conde Salazar L, Ancona A. Dermatosis profesionales por plásticos y resinas. Editorial Signament Editions. Dermatosis Profesionales. Barcelona 2000: 89-110.
6. Tucker S.C., Beck M.H.A. A 15 years study of patch-testing to meth(acrylates) in dental personel. Contact Dermatitis 2000, 42: 175-176.

# Dermatitis de contacto al Jamón Serrano

GRIMALT R, ROMAGUERA C, VILAPLANA J.

*Unidad de Alergia Cutánea, Departamento de Dermatología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona*

## RESUMEN

Presentamos el caso de un varón que trabajaba como deshuesador en la industria del jamón Serrano. Se presentó con eczema clínicamente compatible con patología laboral en el dorso de manos. Fue estudiado con los distintos tipos de productos que se usan para el curado del jamón con resultado negativo. Mostró una positividad para la grasa externa probablemente irritativa.

**Palabras clave:** dermatitis de contacto, industria alimentaria, conservantes, jamón serrano, grasa.

## ABSTRACT

A 42-year-old healthy man was referred to our department with the suspicion of professional hand dermatitis. He worked in the industry of "serrano ham" working as specialized butcher on the deboning of the leg pork. Patch tests were administered with Curatest™ patch-test chambers (Lohmann –Rauscher International GMBH & Co.KG, Germany), applied on the back with Micropore™ (3M Health Care, Borken, Germany). The patch test readings were performed according to the international guidelines by the International Contact Dermatitis Research Group after 2 and 4 days. Standard series from Chemotechnique were carried out, as well as 4 additional patches including: a patch test with the external grease covering the ham, a small piece of grease covering the internal part of the ham, the grease covering the rope and the rope used to hang the ham. Standard test series: Positivity at 48 and 96 hours to: nickel sulphate (++) . Own products: Positivity at 48 and 96 hours to: external grease (+++). The positivity to the external grease is clearly related to the clinical suspicion.

**Key words:** contact dermatitis, food industry, preservatives, salt, pig leg, cured ham, grease, cured ham, jamon serrano.

## Introducción

La industria del jamón supone una parte importante de la industria gastronómica en España. Sólo existen contados trabajos de dermatitis de contacto relacionados con este tipo de industria<sup>1,2</sup>.

## Caso Clínico

Varón de 42 años que consulta por dermatitis en el dorso de manos. Trabaja como deshuesador a destajo.

Se le practicaron la serie estándar y 4 parches adicionales con grasa interna del jamón, grasa externa, grasa de la cuerda y la propia cuerda que se usa para colgarlo.

La grasa externa dio resultados positivos. Se parcharon a 10 voluntarios con la grasa externa y sólo uno de ellos mostró una positividad mínima.

Se contactó con la industria conservera y se nos mandaron 4 productos que se usan para el curado del jamón: rosed jam, sal marine húmeda h3, nitrificante campa 45 y curaví e-5 especial. El producto 1 (rosed jam) dio resultado positivo.

Pedimos a una farmacia especializada (Martí-Tor®) la realización de diluciones de los conservantes que se encontraban en este producto: E-252 (nitrato potásico) y E-250 (nitrito sódico), y los antioxidantes E-301 (ascorbato sódico) y E-331 (citrato trisódico). El paciente dio negativo a todos ellos.

### **Discusión**

Sólo hemos podido encontrar un trabajo sobre úlceras crónicas profesionales en relación a la sal<sup>1</sup> y un segundo trabajo en relación a los hongos que colonizaban la comida<sup>2</sup>.

Desde nuestro punto de vista esta es una dermatitis de contacto profesional interesante. El estudio del caso ha sido largo y complejo. El contacto con la industria, la realización de los parches, la selección de los voluntarios, los estudios con los conservantes.

En conclusión este es el primer caso de dermatitis de contacto profesional al jamón serrano en

concreto a la grasa que le cubre, probablemente de causa irritativa.

### **Bibliografía**

- 1- Stinco G, Pillon B, Trotter D, Patrone P. Contact ulceration from the salting of ham. Contact Dermatitis 2003;49:219-20.
1. Armentia A, Fernandez A, Perez-Santos C, de la Fuente R, Sanchez P, Sanchis F, Mendez J, Stolle R. Occupational allergy to mites in salty ham, chorizo and cheese. Allergol Immunopathol (Madr). 1994;22:152-4.

# BOLETIN DEL G.E.I.D.C.A.C.

## NORMAS DE PUBLICACION

### CONSIDERACIONES GENERALES

El Boletín del G.E.I.D.C.A.C. es la publicación oficial del Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDCAC). Se trata de una publicación periódica dedicada a artículos científicos y de formación continuada sobre temas relacionados con la Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea.

### ENVÍO DE MANUSCRITOS

Los manuscritos se remitan por vía electrónica a la dirección electrónica [fdezvozmediano@dermasur.com](mailto:fdezvozmediano@dermasur.com) o [jc.armario@dermasur.com](mailto:jc.armario@dermasur.com). El Comité de Redacción acusará recibo de los trabajos a la Revista e informará de su aceptación. Los manuscritos serán revisados anónimamente por dos expertos independientes en el tema tratado. El Comité de Redacción se reserva el derecho a rechazar los artículos que no juzgue apropiados, así como de introducir modificaciones de estilo y/o acortar los textos que lo precisen, comprometiéndose a respetar el contenido del original. El Boletín del G.E.I.D.C.A.C. no comparte necesariamente las afirmaciones realizadas por los autores.

Siempre que el Comité de Redacción sugiera efectuar modificaciones en los artículos, los autores deberán remitir a la Redacción de la revista ([fdezvozmediano@dermasur.com](mailto:fdezvozmediano@dermasur.com) o [jc.armario@dermasur.com](mailto:jc.armario@dermasur.com)), en un plazo máximo de 15 días, junto a la nueva versión del artículo, una carta en la que se expongan de forma detallada las modificaciones efectuadas, tanto las sugeridas por el propio Comité de Redacción como las que figuran en los informes de los revisores consultados. La correspondencia de la revista con los autores se realizará por correo electrónico.

El autor recibirá, cuando el artículo se halle en prensa, unas pruebas impresas para su corrección, que deberá devolver a la Redacción dentro de las 72 horas siguientes a la recepción. Estas pruebas de impresión tienen por objeto detectar errores tipográficos, ortográficos o de forma. No se aceptarán correcciones que afecten al contenido o que modifiquen el artículo en su sentido original. De no recibir estas pruebas en el plazo fijado, el Comité de Redacción no se hará responsable de cualquier error u omisión que pudiera publicarse.

Todos los originales aceptados quedan como propiedad permanente del Boletín del G.E.I.D.C.A.C. y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin permiso del Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea. El autor cede, en el supuesto de publicación de su trabajo, de forma exclusiva al GEIDCAC, todos los derechos de reproducción, distribución, traducción, comunicación pública, transformación y colección (por cualquier medio o soporte, incluso sonoro, audiovisual o electrónico) de su trabajo durante el plazo máximo de vigencia que en cada momento fije la ley para estos derechos y para todo el mundo.

### NORMAS GENERALES PARA LOS AUTORES

Los trabajos completos (incluyendo portada, resumen, texto principal, referencias, tablas y pies de figuras) se presentarán mecanografiados en hojas de tamaño DIN A4, a doble espacio, sin justificar, tamaño de letra de 12 puntos, empleando una sola cara, dejando un margen a la izquierda y a la derecha de 3 cm. Las hojas irán numeradas correlativamente, desde la primera (portada), en el ángulo superior derecho. Los artículos se presentarán en español. De forma simultánea al envío electrónico de los manuscritos, los autores deberán remitir por correo postal (Editor del Boletín del G.E.I.D.C.A.C., c/ Diego Fernández Herrea 9 – 5ªA. 11401 Jerez de la Frontera) o fax (956 344 870) la **Conformidad con los Requisitos Legales** y la **Declaración de Conflicto de Intereses**. Cuando se presenten estudios realizados en seres humanos se debe indicar si los métodos seguidos han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación o de ensayos clínicos correspondientes (del centro o regionales) y de la Declaración de Helsinki de 1975, con la revisión de octubre de 2000, disponible en: [http://www.wma.net/s/policy/17-c\\_s.html](http://www.wma.net/s/policy/17-c_s.html)

Cada manuscrito constará de forma correlativa, en páginas independientes,

de:

**1. Portada.** En la primera hoja se indicarán, en el orden que aquí se establece, los siguientes datos: 1) título del artículo (en español e inglés. Evitar abreviaciones y nombres comerciales de productos); 2) primer nombre, inicial del segundo nombre si lo hubiere y un apellido de los autores (si el autor desea que consten dos apellidos, debe unirlos por un guión); 3) nombre completo del centro en que se ha realizado el trabajo, departamento y dirección completa del mismo; 4) persona con la que debe mantenerse la correspondencia, su dirección completa, dirección de correo electrónico (imprescindible) y un número de teléfono y de fax; 5) mención en el caso de que el trabajo hubiera sido financiado o existiera algún tipo de conflicto de intereses con

cualquiera de los autores (en caso negativo también señalarlo); 6) número total de palabras del resumen y del texto principal (excluyendo la portada, resumen, abstract, bibliografía, tablas y pies de figuras) y 7) sección a la cual va dirigido el artículo.

**2. Resumen (abstract) y palabras clave (key words).** El resumen sólo se incluirá en aquellas secciones que lo contemplen y con las características que se citan en las Normas específicas para cada Sección (Artículos originales: resumen estructurado con un máximo de 250 palabras; resto de secciones que requieren resumen: no estructurado con un máximo de 150 palabras). Al final del resumen deben figurar de **tres a seis palabras clave** de acuerdo con las incluidas en el Medical Subject Headings (MeSH) de Index Medicus/Medline disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/meshbrowser.cgi>. Evitar abreviaturas y nombres comerciales. Se debe realizar una **traducción al inglés** del resumen (abstract) y de las palabras clave (key words).

**3. Texto principal del artículo.** Las características del texto principal del artículo dependerán de la Sección a la cual vaya dirigido (ver Normas específicas para cada Sección). Los diferentes apartados se sucederán sin interrumpir página. Evitar nombres comerciales de productos, emplear nombres genéricos. Las unidades de medida en cualquier sección se expresarán en sistema internacional (SI).

**4. Bibliografía.** La bibliografía se presentará según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa. En el artículo constará siempre la numeración de la cita en superíndice, según los «Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados para publicación en revistas biomédicas» elaborados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, (Med Clin (Barc). 1997; 109:756-63), según las normas de Vancouver, también disponible en: <http://www.icmje.org/>. Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en el Index Medicus/Medline (consultar «List of Journals Indexed», que se incluye todos los años en el número de enero del Index Medicus/ Medline <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journalbrowser.cgi>). Se evitará en lo posible la inclusión como referencias bibliográficas libros de texto y de Actas de reuniones. No pueden emplearse como citas bibliográficas frases como «observaciones no publicadas» ni «comunicación personal», pero sí pueden citarse entre paréntesis dentro del texto. No se aceptan citas a pie de página. A continuación se dan unos ejemplos de formatos de citas bibliográficas.

### Revistas

1. Artículo estándar. Relacionar todos los autores si son seis o menos. Si son siete o más, relacionar los seis primeros y añadir la expresión «et al» precedida de una coma. Título del trabajo en la lengua original.

*Campos M, Suárez R, Lázaro P. Métodos diagnósticos en las enfermedades ampollasas subepidérmicas autoinmunes. Actas Dermosifiliogr 2006; 97:485-502.*

*Rodríguez A, Vázquez MC, Galán, M, Jiménez R, Vélez A, Moreno JC, et al. Angiosarcoma sobre linfedema crónico. Actas Dermosifiliogr 2006;97:525-8.*

2. Autor corporativo

*Grupo de Trabajo DUP España. Estudio multicéntrico sobre el uso de medicamentos durante el embarazo en España (IV). Los fármacos utilizados durante la lactancia. Med Clin (Barc) 1992;98:726-30.*

3. No se indica el nombre del autor

*Coffee drinking and cancer of the pancreas [editorial]. BMJ 1981;283:628.*

4. Suplemento de un volumen

*Magni F, Rossoni G, Bertí F. BN-52021 protects guinea-pig from heart anaphylaxis. Pharmacol Res Commun 1988;20 Suppl.5:75-8.*

5. Suplemento de un número

*Carlos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Paine SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. J Clin Psychopharmacol 1988;84 Suppl:31S-7S.*

6. Indicación del tipo de artículo

*Ruiz-Villaverde R, Sánchez D, Villaverde C. Ondansetrón. Un tratamiento satisfactorio para el prurito palmoplantar refractario [carta]. Actas Dermosifiliogr 2006;97:681-2.*

7. Trabajo en prensa

*De la Cuadra J, Pérez Ferriols A, Lecha M, Giménez AM, Fernández V, Ortiz de Frutos FJ, et al. Resultados y evaluación del fotoparche en España: hacia una nueva batería estándar de fotoalérgenos. Actas Dermosifiliogr En prensa 2007.*

### Libros y otras monografías

8. Libro completo. Autores (o editores). Título del libro. Edición. Ciudad: Editorial/año y páginas.

Colson JH, Armour WJ. *Sports injuries and their treatment*. 2nd ed. London: S Paul; 1986.

9. Capítulo de un libro. Autores. Título del capítulo. Editores. Título del libro. Edición. Ciudad: Editorial; páginas

Weinstein L, Swartz MN. *Pathologic properties of invading microorganisms*. En: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, editors. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

10. Actas de reuniones

Vivian VL, editor. *Chile abuse and neglect: a medical community response*. Proceedings of the First AMA National Conference on Chile abuse and neglect; 1984, marzo 30-31; Chicago: American Medical Association; 1985.

### Material electrónico

11. Artículo de revista en Internet

Morse SS. *Factors in the emergence of infectious diseases*. *Emerg Infect Dis [serie en Internet]* 1995; 1 (1) (consultado: 05-06-1996): Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

12. Monografías en formato electrónico

CDI, *clinical dermatology illustrated* (monografía en CD-ROM). Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Versión 2.0 San Diego: CMEA; 1995.

**5. Agradecimientos.** Cuando se considere necesario se citará a las personas, centros o entidades que hayan colaborado o apoyado la realización del trabajo.

**6. Tablas.** Las tablas se señalarán en el texto de forma correlativa con números arábigos (por ejemplo, tabla 1), se presentarán en hojas separadas, e incluirán: 1) numeración de la tabla con números arábigos; 2) enunciado (título) correspondiente; 3) en la parte inferior de cada tabla se describirán las abreviaturas empleadas en orden alfabético. Se procurará que sean claras y sin rectificaciones; las siglas y abreviaturas se acompañarán siempre de una nota explicativa al pie. Si una tabla ocupa más de un folio se repetirán los encabezamientos en la hoja siguiente. La revista admitirá tablas que ocupen hasta un máximo de una página impresa de la misma. Deben completar, no duplicar el texto.

**7. Figuras (fotografías y gráficas) y pies de figuras.** Las figuras (fotografías y gráficos) se seleccionarán cuidadosamente, procurando que sean de buena calidad y omitiendo las que no contribuyan a una mejor comprensión del texto. Irán numeradas de manera correlativa en números arábigos (por ejemplo, fig.1). Sólo se aceptarán figuras en soporte informático. Los formatos deben ser bmp, jpeg o tiff, mínimo 300 puntos por pulgada (ppp) y tamaño mínimo de 8 cm. Es muy importante que las copias fotográficas sean de calidad inmejorable para poder obtener así buenas reproducciones. Siempre que se considere necesario se utilizarán recursos gráficos (flechas, asteriscos) para destacar la parte esencial de la fotografía. Se procurará en lo posible evitar la identificación de los enfermos. Si esto no fuera posible, se deberá disponer de su permiso por escrito. Deben completar, no duplicar el texto. En una hoja aparte se señalarán los pies de las figuras. En ellos se explicará sucintamente el contenido de la ilustración. En las reproducciones histológicas se especificará la tinción empleada y el aumento.

### NORMAS ESPECÍFICAS DE CADA SECCIÓN

Además de cumplir con las Normas Generales para la presentación de manuscritos, los autores deberán adaptar el texto a las características de cada Sección. Excepcionalmente se podrá hacer caso omiso de dichas recomendaciones. En tal caso, se deberá justificar la excepción al Comité de Redacción.

**Revisión.** Pretende poner al día un tema de interés dermatológico, revisándolo en profundidad y con una extensa bibliografía. De 1 a 3 autores. Extensión hasta 20 páginas (excluyendo portada, resumen, bibliografía, tablas y pies de figuras). Incluye resumen no estructurado (máximo 150 palabras), abstract, palabras clave y key words. Las revisiones se realizarán por encargo expreso del director de la revista o previa solicitud del autor al editor ([fdzvozmediano@dermasur.com](mailto:fdzvozmediano@dermasur.com)).

**Artículo de Opinión.** Recoge la opinión del autor sobre un tema de la especialidad, aportando especialmente sus líneas personales de pensamiento sobre el mismo,

pudiendo hacer referencia a publicaciones relacionadas. Uno o dos autores. No incluye resumen, palabras clave, abstract ni key words. Generalmente sin apartados. Puede incluir bibliografía. Extensión de 5 a 10 páginas DIN-A4 excluyendo la bibliografía.

**Originales.** Esta sección incluye trabajos originales de investigación clínica y laboratorio. Los diseños recomendados son de tipo analítico en forma de encuestas transversales, estudios de casos y estudios de cohortes y ensayos clínicos controlados. Para la elaboración de estos últimos deberá seguirse la normativa CONSORT (JAMA 1996;276:637-9), disponible en: <http://www.consort-statement.org/> Se aconseja que el número de firmantes no sea superior a seis. La extensión máxima del texto será de 12 páginas DIN-A4 (excluyendo la portada, resumen, bibliografía, tablas y pies de figuras). Se admitirán hasta 30 citas bibliográficas, seis figuras y seis tablas. Sólo extraordinariamente se permitirá rebasar esta extensión. Debe estructurarse con los siguientes apartados:

1. *Resumen (y abstract) y palabras clave (y key words).* El Resumen debe estar estructurado en los siguientes apartados: introducción y objetivos, material (o pacientes) y métodos, resultados y conclusiones. Máximo 250 palabras.

2. *Introducción.* Será breve y debe proporcionar sólo la explicación necesaria para que el lector pueda comprender el texto que sigue a continuación. No debe contener tablas ni figuras. Debe incluir un último párrafo en el que se exponga de forma clara el/los objetivo/s del trabajo.

3. *Material (o Pacientes) y método.* En este apartado se indican el centro donde se ha realizado el estudio, el tiempo que ha durado, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado, las técnicas utilizadas y los métodos estadísticos empleados. Señalar el nombre del fabricante y localización (ciudad, país) del material adquirido.

4. *Resultados.* Relatan, no interpretan, las observaciones efectuadas con el método empleado. Estos datos se expondrán en el texto con el complemento de las tablas y figuras.

5. *Discusión.* Debe poner énfasis en los aspectos más importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan de él. Los autores tienen que exponer sus propias opiniones sobre el tema. Destacan aquí: 1) el significado y la aplicación práctica de los resultados; 2) las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados; 3) la relación con publicaciones similares y comparación entre las áreas de acuerdo y desacuerdo, y 4) las indicaciones y directrices para futuras investigaciones. Por otra parte debe evitarse que la discusión se convierta en una revisión del tema y que se repitan los conceptos que hayan aparecido en la introducción. Tampoco deben repetirse los resultados del trabajo.

6. *Bibliografía.*

**Casos clínicos.** Exposición de uno o más casos clínicos infrecuentes o de interés que supongan una importante aportación. Incluye resumen no estructurado (máximo 150 palabras), abstract, palabras clave y key words. La extensión máxima del texto será de 5 páginas (excluyendo portada, resumen, bibliografía, tablas y pies de figuras). Se admitirán hasta cinco figuras y/o tablas y un máximo de 15 referencias bibliográficas. Se aconseja que el número de firmantes no sea superior a tres. Incluye: 1) resumen (señalar una breve introducción, el caso/s clínico/s, y la discusión y/o conclusión); 2) texto. con los apartados correlativos: introducción, caso(s) clínico(s), discusión; 3) bibliografía.

**Cartas al director.** Esta Sección está destinada a recoger opiniones críticas, concordancias, alabanzas o cualquier otro tipo de observación relativa a los artículos publicados en la revista. Asimismo incluirá estudios o casos clínicos breves. También podrá utilizarse para sugerencias, críticas o comentarios sobre cualquier aspecto formal o de fondo de la edición del Boletín del G.E.I.D.C.A.C. De 1 a 4 autores. La extensión máxima del texto será de 800 palabras. Máximo 3 figuras y/o tablas. Bibliografía con un máximo de 10 referencias.

**Suplementos.** Tienen por finalidad ampliar la información sobre un tema monográfico. Los suplementos contarán con un Coordinador y diferentes autores que colaborarán con los artículos correspondientes. Los artículos serán revisados de la misma manera que los manuscritos regulares. Se realizarán por encargo expreso del director de la revista o bien previa solicitud del coordinador al editor ([fdzvozmediano@dermasur.com](mailto:fdzvozmediano@dermasur.com)). La edición de estos suplementos precisará de financiación. Las normas de publicación generales serán las del Boletín del G.E.I.D.C.A.C.