

# BOLETIN DEL GEIDAC

*Editor:*

*José M. Fernández Vozmediano*

*Comité Editorial:*

*José C. Armario Hita*

*Ana Giménez Arnau*

*Esther Serra-Baldrich*

# **BOLETÍN DEL GEIDAC**

EDITOR:  
José Fernández Vozmediano

COMITÉ EDITORIAL:  
José C. Armario Hita  
Ana Giménez Arnau  
Esther Serra-Baldrich

## *PRESENTACION Y OBJETIVOS*

El Boletín del GEIDAC está diseñado como una revista para los clínicos interesados en los diferentes aspectos de la alergia cutánea y la dermatitis de contacto, así como los aspectos relacionados con las dermatosis profesionales y medio-ambientales.

Esta publicación tiene la finalidad de promover y mantener la comunicación entre dermatólogos, alergólogos, médicos del trabajo, químicos y demás especialistas relacionados con la dermatitis de contacto y la alergia cutánea. En ella se publicarán revisiones, trabajos originales de investigación en epidemiología, inmunología, clínica y terapéutica y casos clínicos relacionados con su campo de acción.

## *RAPIDEZ DE PUBLICACIÓN*

El Editor y el Comité editorial se comprometen en mantener un tiempo de espera mínimo hasta la publicación de los manuscritos remitidos, de manera que la información y resultados de la investigación en el campo de la dermatitis de contacto, alergia y toxicología cutáneas estén disponibles en el menor tiempo posible.

## *SUSCRIPCIÓN*

Por el momento, se publicará un único número anual. Se puede realizar la suscripción a esta revista entrando en contacto con el nuestra oficina central:

BOLETIN DEL G.E.I.D.C.A.C.  
Diego Fernández Herrera nº 9 – 5º A  
11401- JEREZ DE LA FRONTERA  
España  
Telf.: 00 34 956 345 572  
Fax: 00 34 956 344 870  
E-mail: [fdezvozmediano@dermasur.com](mailto:fdezvozmediano@dermasur.com)  
[jc.armario@dermasur.com](mailto:jc.armario@dermasur.com)

*IMPRESO EN ESPAÑA POR:*  
Martínez Encuadernaciones AG, S.L.  
C/ Francia 5. Edificio Bahía, Nave 27  
11510 Puerto Real (Cádiz). España

ISSN:

Depósito Legal:

## EDITORIAL

Por segundo año editamos el Boletín del Grupo Español para la Investigación de la Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC). Es para nosotros un especial motivo de satisfacción hacerlo en el año del Centenario de la Academia Española de Dermatología y Venereología.

Nuestra Academia es la decana de las sociedades médicas de España. De igual forma el GEIDAC es el grupo decano de la Academia, ya que existe desde 1.976, fecha de su fundación por José María Giménez Camarasa, en Barcelona, junto a una serie de personalidades que siguen siendo miembros activos de este grupo de trabajo y algunas otras que ya no están entre nosotros. Además de la prematura desaparición del Prof. Giménez Camarasa, procede en estos momentos recordar las figuras de D. José Gómez Orbaneja, Catedrático de Dermatología de Madrid y creador de la Escuela de Dermatología madrileña, persona de vastos conocimientos en nuestra especialidad, autor de numerosas artículos y de un libro de Dermatología. También hay que recordar a D. Antonio García Pérez, Catedrático de Salamanca, Sevilla y Madrid, padre y suegro de entrañables amigos y uno de los mejores docentes de la Universidad española por su capacidad pedagógica y la enorme virtud se encontrar siempre algo positivo a

la comunicación más deficiente. Naturalmente se hecha en falta la presencia de José María, verdadero motor del grupo, persona de inteligencia prodigiosa y facultades especiales que le hacían insustituible. En el año del Centenario son recuerdo obligados, así como también al Prof. Claude Benezra de Estrasburgo, que conocí a través de José María y con quien tuve una Acción Integrada Hispano-Francesa de investigación hasta su muerte precoz en accidente de aviación. A todos ellos mi testimonio de respeto, admiración y gratitud por todo lo que pude aprender de sus amplios conocimientos dermatológicos, intelectuales y de la vida.

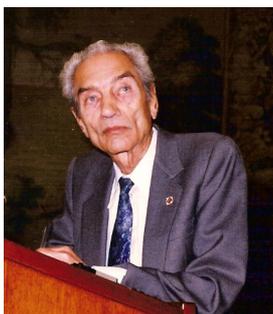
De nuevo tengo que agradecer públicamente la labor realizada por José Carlos Armario Hita, si el cual este segundo número no habría visto la luz. Su constancia y esfuerzo lo han hecho posible.

Como editor, tengo que agradecer a la industria farmacéutica que ha financiado esta edición: Schering Plough®, Basilea® y Astellas®. Esperamos seguir contando con la ayuda de estas entidades en las siguientes ediciones.

José M. Fernández Vozmediano  
Puerto Real, junio del 2009



Prof. José Gómez Orbaneja



Prof. Antonio García Pérez



Prof. José M. Giménez Camarasa



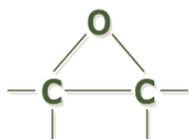
# Resinas Epoxi

CARRANZA ROMERO C, ARMARIO HITAJC, FERNÁNDEZ VOZMEDIANO JM.

*Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Puerto Real. Universidad de Cádiz.*

## Introducción

Las **resinas epoxi** o etoxilinas (RE) son plásticos termoestables que se vuelven duros y no fusibles bajo la acción de agentes acelerantes. Contienen en su molécula, al menos dos grupos epoxi, conocidos también como **oxiranos** o grupos epóxidos. Los compuestos epoxi son un grupo de éteres cíclicos u óxidos de alkeno (alkileno) que poseen un átomo de oxígeno unido a dos átomos de carbono adyacentes dando lugar a la estructura oxirano. Estos éteres reaccionan con grupos amino, oxhidrilo y carboxilo que actúan como **endurecedores**, así como con ácidos inorgánicos para dar compuestos relativamente estables<sup>1</sup>.



Estas RE se forman por la policondensación de compuestos que poseen al menos dos átomos reactivos de hidrógeno (compuestos polihidroxilados) con la epiclohidrina. En el 75-90% de las RE, esta combinación es del tipo **compuesto Diglicidileter - Bisfenol A**. Existen dos grupos de RE, las no curadas o termoplásticas y las curadas o termofraguadas. El término **sistema epoxi** (SE) no es sinónimo de RE. Los **sistemas o compuestos epoxi** son las mezclas de RE con materiales diversos como endurecedores, diluyentes, absorbentes o colorantes<sup>2</sup>.

Este grupo de productos ha tenido una amplia aceptación y su uso se ha extendido a diversas actividades donde se requiera un polímero de mucha resistencia mecánica. Así pues, el conocimiento de la química de los compuestos epoxídicos, de sus

componentes y sus características va a permitir un mayor control de los riesgos que se derivan de su empleo.

## Tipos de Resinas Epoxi

Según el origen de los grupos oxiranos, la familia de las resinas epoxi se divide en cinco grupos fundamentales.

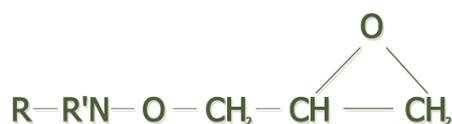
### a) Éteres glicéricos



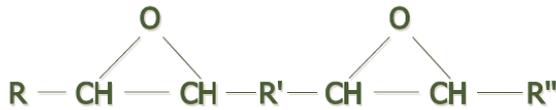
### b) Ésteres glicéricos



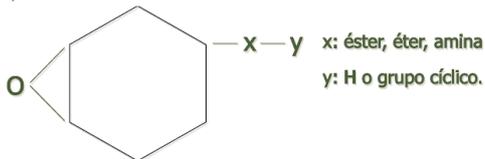
### c) Aminas glicéricas



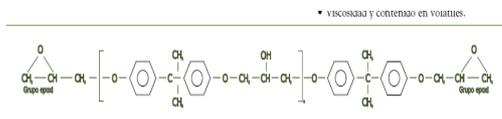
## d) Alifáticas lineales



## e) Ciclo alifáticas



Desde el punto de vista comercial, los éteres glicéricos son los compuestos más importantes ya que el 95% de las resinas utilizadas son glicidiléteres obtenidos por reacción de la Epiclorhidrina con el Bisfenol A (2-2-bis[p-hidroxifenil]propano) con formación de una molécula de **diglicidiléter de Bisfenol A (DGEBA)**. Variando las reacciones estequiométricas entre la Epiclorhidrina y el Bisfenol A, se obtiene una molécula del tipo:



siendo n el grado de polimerización que puede variar entre 1 hasta 12. Según la proporción de reaccionantes se forman mezclas variables de resina de alto y bajo peso molecular. Teniendo en cuenta que la parte repetida de la molécula [H'] tiene un peso molecular (PM) de 284, es fácil entender que los pesos de las moléculas sucesivas serán: n=0, PM=340; n=1, PM=624; n=2, PM=908 y así sucesivamente.

Según su PM las resinas presentan distintas características. Cuando el PM es superior a 908 son sólidas, mientras que resinas con menor PM son líquidas o semisólidas. Las resinas comerciales son mezclas de diferentes pesos, de manera que se suele conocer el peso molecular promedio pero no la distribución de los oligómeros en la muestra, ya que se trata de un secreto de producción industrial.

Además del peso molecular, hay otros parámetros que caracterizan a las resinas epoxi como son:

- **Equivalente epoxi:** peso de resina que contiene un equivalente gramo de epoxi. Se suele considerar como la mitad del PM medio.
- **Índice de hidroxilo:** peso de resina que contiene un equivalente gramo de hidroxilo.
- **Contenido de cloro reactivo:** es el cloro presente en forma de cloruro hidrolizable, como consecuencia de la presencia de trazas clorhídricas en el proceso de síntesis.
- **Color de la resina:** como resultado de los grupos fenólicos libres y que por oxidación forman quinonas coloreadas.
- **Punto de fusión:** que al ser de una mezcla no se presenta en un intervalo muy estrecho, adoptándose la temperatura a la cual la resina alcanza un grado de fluidez arbitrario.
- **Viscosidad y contenido en volátiles**<sup>1</sup>.

### Aplicaciones

Las RE presentan como propiedades fundamentales la resistencia a compresión, tracción, choque y abrasión, un gran poder adhesivo a muy variadas sustancias, excelente aislante eléctrico, duración en cualquier ambiente, así como facilidad y rapidez en su manufacturación. Todo lo cual hace que sus campos de aplicación sean numerosos y sea para la industria que no utilice las resinas o sus derivados. El problema es que RE son las sustancias industriales con mayor capacidad de sensibilización y los primeros casos descritos son del año 1957, poco después de su introducción en el mundo laboral.

Cada industria y cada proceso industrial utilizan diversos tipos de RE con funciones muy diferentes. Las **RE sólidas** de alto PM se utilizan en pinturas de polvo y para el revestimiento electrostático de metales, las **RE líquidas** de bajo PM se emplean en pinturas. Cuando se necesitan materiales con una gran fuerza se emplean las fibras de carbono, de vidrio o de nylon impregnadas con los SE como material estructural.

Las **RE alifáticas** que no se basan en DGEBA son un constituyente de las pinturas. Otros productos como los **epoxi acrilatos**, que se obtienen haciendo reaccionar a RE con ácido acrílico, también se utilizan como prepolímeros de las tintas de

impresión y los revestimientos curables a la luz UV. Hoy día se dispone de **epoxi acrilatos aromáticos y alifáticos** así como de **aceites epoxidizados acrílicos**<sup>2</sup>.

Las características generales de las resinas epoxi se pueden resumir en mínima contracción durante el proceso de curado, adhesividad, excelentes propiedades mecánicas, superiores a las de cualquier otro recubrimiento, alto poder aislante eléctrico, gran resistencia química y gran versatilidad.

Todas estas características se han aprovechado en la construcción con múltiples aplicaciones, como adhesivos de gran resistencia, aditivos en el fraguado del cemento, recubrimientos, sellados y refuerzos entre otros. Por otro lado, casi la mitad de la producción mundial de las resinas epoxi son utilizadas para la fabricación de revestimientos protectores de superficie<sup>3</sup>.

## Alergenos más importantes

### 1. Resinas epoxi

Alrededor del 75% al 90% de las resinas epoxi son diglicidiléteres de bisfenol A (DGEBA), formados por la combinación de epiclorhidrina y bisfenol A (2,2-BIS (4-hidroxifenil) propano). Según las condiciones de elaboración varía el grado de polimerización (n) y con él las propiedades físicas del compuesto obtenido. Dentro de la molécula de diglicidiléter de bisfenol A, es el grupo epoxi (**oxirano**) el responsable de su poder sensibilizante. El poder sensibilizante de la molécula se relaciona de forma directa con el grado de polimerización, siendo más sensibilizantes las moléculas menos polimerizadas y con menor PM. La molécula de RE más pequeña (n=0) de PM=340, es la de máxima capacidad sensibilizante, perdiendo la capacidad de sensibilizar conforme aumenta su PM.

Como las resinas de aplicación comercial son una mezcla de polímeros, la capacidad sensibilizante de una resina estará en función de la proporción de molécula de RE más pequeña que exista en su composición, es decir de su contenido en el oligómero n=0 de PM 340. Hay que tener en cuenta que las resinas de bajo PM tienen el PM medio por debajo de 1000 con un alto número de oligómeros PM 340, mientras que las resinas con PM medio por encima de 1000 contienen menos oligómeros de PM 340.

De manera frecuente en la industria se obtienen mezclas de resinas de diversos pesos moleculares, para conseguir con ello propiedades que no se lograrían con una sola forma de resina. Por esto las mezclas comerciales son complejas, y una resina industrial de elevado peso molecular puede contener cantidades altas, de hasta un 10%, del oligómero de PM 340 y ser por ello muy sensibilizante.

Sin embargo, hay otros factores que influyen en la capacidad sensibilizante de la RE. Por un lado para su empleo industrial, las RE tienen que sufrir un proceso de **curado** o **endurecimiento**, en el cual pierden su estructura lineal y se transforman en un entramado o red tridimensional, por lo que a este proceso se le llama también **entrecruzamiento**.

Por otro lado existen algunas aplicaciones de las RE, sobre todo en los productos de gran dureza, en las que se observan dificultades para la adhesión de estas fibras con las moléculas de bisfenol A por lo que se han desarrollado nuevas RE como solución alternativa que también pueden actuar como sensibilizantes por contacto, como diglicidil éter de tetrabromo bisfenol A (4 Br-DGEBA), tetraglicidil-4,4-metilen-dianilina (TGMDA), triglicidil-derivado de P-aminofenol (TGPAP) y o-glicidil-ftalato.

Además, en lugar de utilizar el bisfenol A en el sistema de RE, se pueden utilizar otros compuestos polihidroxiados como el glicerol, etilenglicol, pentaeritrol, y bisfenol F. Este último origina las resinas de diglicidil-éter de bisfenol F (DGEBF). En la actualidad se tiende a denominar a estos productos con el nombre de **sistemas o compuestos epoxi** (SE) debido a que por lo general son mezclas de RE con materiales diversos como son endurecedores, diluyentes, absorbentes o colorantes. Estos compuestos se agrupan en diversas categorías

1. **Cualquier compuesto que contenga un grupo epoxi en su molécula:**
  - a. Resina epoxi.
  - b. Diluyentes reactivos.
  - c. EPTMAC (2,3 epoxi-propil clorato de amonio)
2. **Epiclorhidrina y bisfenol A.**
3. **Endurecedores usados en el proceso de curación de las RE.**
4. **Epoxi acrilatos.**

Las resinas epoxi compuestas o diglicidil-ftalato, TGMDA y 4-Br-DGEBA se consideran como sensibilizantes potentes para el hombre, aunque no es fácil detectar la sensibilidad de contacto con pruebas del parche en las resinas DGEBA.

## 2. Agentes endurecedores

Las resinas no presentan ninguna propiedad técnica útil en la industria hasta que son endurecidas mediante reacciones químicas de doble enlace. Su estructura química ha de ser transformada en un entramado o red tridimensional constituida por enlaces covalentes en todas las direcciones. Con este procedimiento se pretende que las **resinas epoxi termoplásticas o no curadas** se puedan entrecruzar para formar **plásticos termofraguados o curados** con estructuras tridimensionales insolubles.

Puesto que las resinas base son lineales, es preciso en el momento de la aplicación añadir un agente de entrecruzamiento adecuado que transforme el polímero lineal soluble en un polímero entrecruzado insoluble e infusible. Este proceso se conoce con el nombre de **curado, entrecruzamiento o endurecimiento** de la resina. El conjunto de resina epoxi y los productos con los que ha de reaccionar para endurecer es denominado **formulación epoxi**.

El mecanismo de curado implica la interacción del anillo oxirano con hidrógenos activos dando como resultado la apertura del ciclo. El mecanismo de esta reacción es de tipo iónico. Existen diversos agentes de curación o endurecimiento, pudiendo actuar en temperatura ambiente, lo que se denomina **curación en frío** o en temperaturas elevadas a lo que se ha llamado **curación térmica**. A los endurecedores en frío pertenecen poliaminas, poliamidas e isocianatos y a los de curación térmica los ácidos y anhídros de condensación tipo aldehído<sup>2</sup>.

El mecanismo principal de las reacciones de curación se puede resumir a continuación:

- a) **Polimerización por los grupos epoxi:** esta reacción está facilitada por la acción catalítica de las aminas terciarias, es decir compuestos que no poseen hidrógeno reactivo.
- b) **Reacción de adición con aminas primarias:** en la cual reacciona un grupo epoxi con una amina que contenga un átomo de hidrógeno reactivo.
- c) **Esterificación de los ácidos grasos** (ácidos monocarboxílicos): son reacciones de adición y condensación en su mayoría
- d) **Reacción con anhídros ácidos** (por ejemplo ácido ftálico): en la que el grupo oxhidrilo de la resina reacciona con el grupo CO del anhídrido.
- e) **Reacción con resinas de fenol formaldehído (sobresolar):** en la que los grupos oxhidrilo fenólicos y METILOL de las resinas fenólicas reaccionan con los grupos epoxi.
- f) **Reacción con amino-resinas** (urea formaldehído, melamina- formaldehído): en la que los grupos metilol (--CH<sub>2</sub>OH) o metilolbutilados reaccionan con los grupos epoxi y con la resina; grupos OH (oxhidrilo), junto con la reacción de una amina primaria y secundaria (RNH<sub>2</sub> y NH-).
- g) **Reacción de los grupos oxhidrilo con isocianatos:** en la que el grupo -OH de la resina reacciona con el grupo N:C:O del isocianato.

Todas las reacciones con los grupos epoxi son exotérmicas siendo la temperatura un factor decisivo en su velocidad. De esta manera la velocidad de la reacción aumenta al hacerlo la temperatura, por lo que se hace necesario un preciso control de la misma para evitar la degradación del material. Las reacciones polimerización, adición con aminas primarias y reacción de grupos oxhidrilos con isocianatos se pueden realizar a temperatura ambiente, mientras que las demás requieren aplicación de calor para que se realicen los dobles enlaces. Si la operación de curado ha sido correcta no deberán quedar grupos epoxi ni exceso de reactivos. De hecho, un curado incorrecto de estos productos es el origen de muchas de las patologías profesionales asociadas al empleo de las resinas epoxi.

De aquí la importancia de métodos analíticos que permitan la identificación de los oligómeros más reactivos, de bajo PM y en su caso la distribución por tamaño de los mismos. Los principales endurecedores de los SE mas utilizados son las aminas aromáticas, poliamidas alifáticas y ácidos anhídros aunque se pueden encontrar otros muchos.

- **Aminas alifáticas:** utilizadas de forma mayoritaria para resinas epoxi de bajo PM. El endurecimiento es a temperatura ambiente. Gran capacidad irritativa. Son sensibilizantes aunque menos que la propia RE.
- **Aminas aductas:** producen un entretrejido estable a temperatura ambiente. Presentan baja toxicidad.
- **Aminas terciarias:** la más empleada es la benzildimetilamina.

- **Aminas aromáticas:** la m-fenildiamina es un potente irritante y sensibilizante. El p-p-diaminodifenilmetano es un potente sensibilizante.
- **Aminas cicloalifáticas:** destaca la isophorene-diamina utilizada en la fabricación de raquetas de tenis, pavimentos o en microscopía electrónica
- **Poliámidas:** dan lugar a resinas solubles en agua, por lo que son empleadas en la fabricación de pinturas al agua. Reaccionan a temperatura ambiente y son menos irritantes para piel y mucosas
- **Ácidos anhídricos:** los principales son derivados del ácido maleico, succínico y ftálico, todos son muy irritantes de piel y mucosas. La capacidad irritativa de los anhídridos en estado seco es baja, pero se incrementa con la humedad y el calor, pudiendo producirse quemaduras por ácidos en piel y ojos.
- **Ácidos de Lewis:** son metales haloideos de ácidos fuertes que se utilizan para endurecimientos muy rápidos y sólo en sistemas cerrados

En general, las **aminas líquidas** reaccionan a temperatura ambiente y todas ellas son irritantes para la piel y mucosas. Las **aminas primarias y secundarias** son más irritantes que las aminas terciarias y las **alifáticas** más que las aromáticas. Todos estos productos son líquidos volátiles y pueden producir irritación cutánea en las áreas del organismo que contacten con ellas e incluso quemaduras cutáneas de tipo corrosivo cuando se producen contactos prolongados o lesiones corneales cuando se contaminan los ojos a causa de salpicaduras. Los vapores, de igual forma, pueden irritar la piel (cara y párpados) y las mucosas (conjuntiva y vías respiratorias altas) cuando la exposición es prolongada. Todos ellos son además sensibilizantes cutáneos y en ocasiones pueden producir asma.

Las **poliaminas** son menos irritantes que las aminas líquidas y poseen presiones de vapor bajas. Pero al igual que sucede con todas las aminas se pueden absorber por vía percutánea y también son tóxicas cuando se ingieren. Las poliaminas no son sensibilizantes aunque algunas pueden contener aminas alifáticas.

Algunas de las **aminas aromáticas** pueden causar metahemoglobinemia o carcinoma del aparato urinario cuando penetran en el organismo. La

**metafenilendiamina** es un sensibilizante cutáneo y puede causar asma bronquial alérgico<sup>1</sup>.

Aunque los endurecedores pueden originar dermatitis de contacto, en general se les considera como responsables de menos del 10% de las afecciones cutáneas producidas por RE. De todos ellos las más importantes por su poder irritante y de sensibilización son las **aminas alifáticas**.

### 3. Modificadores

Los **modificadores o aditivos** se incorporan para dar flexibilidad o viscosidad, aumentar la resistencia y dureza o cambiar otras propiedades de las RE. Muchos de ellos pueden ser irritantes o sensibilizantes. Los más importantes son:

- **Colorantes:** se emplean dióxido de titanio (blanco), carbón negro (negro), pigmentos inorgánicos (óxido de hierro, cadmio, cromo, molibdeno) o pigmentos orgánicos (antraquinona, nigrosina).
- **Pesticidas:** sobre todo los derivados del ácido ftálico.
- **Rellenos:** por lo general son fibra de vidrio, arcilla, carbonato cálcico y cobre.
- **Diluyentes:** son los más importantes y se utilizan para reducir la viscosidad del producto final.
- **Aceites epoxidizados:** se utilizan como estabilizadores y plastificadores para el cloruro de polivinilo, acabado de cables, muebles de vinilo, recubrimiento de suelos y contenedores de alimentos<sup>2</sup>.

### Fuentes de sensibilización

La difusión de las resinas epoxi es muy amplia por lo que la sensibilización puede presentarse en actividades muy variadas. Las primeras observaciones se realizaron en la industria electrónica, aunque de forma posterior se han descrito casos en la industria del automóvil, uniones de cables telefónicos, colas y pegamentos sellantes, microscopía electrónica, plastificadores, aviación, construcción, aislamiento en centrales eléctricas, lacas, fábricas de esquí, industria de semiconductores, fibra de vidrio, suelos especiales, fontanería y en especial en la industria química en general.

También se han encontrado sensibilizaciones no profesionales o de usuarios por causas muy diversas como plastificantes, marcapasos, agujas de hemodiálisis, sprays de

pinturas y barnices, cánulas nasales, etiquetas de vestidos, gafas, bomba de insulina así como en prótesis de amputación<sup>4</sup>.

En los últimos 5 años se han descrito nuevas fuentes de sensibilización, en su mayoría de causa profesional, como paletas de rotores para turbinas de viento<sup>5</sup>, construcción de metro en el que se utilizaba una nueva molécula de bisfenol A/F en un sistema de resina epoxi<sup>6</sup>, industria de la pintura<sup>7</sup> o reparación de lápidas con pegamentos especiales<sup>8</sup>.

### Clínica

Se ha observado que las RE son una de las causas más frecuentes de dermatitis alérgica de contacto. En muchas ocasiones la dermatitis de contacto se desarrolla tras un contacto accidental con resinas o productos que las contienen y el afectado lo desconoce.

Las manifestaciones clínicas de las dermatosis por RE pueden ser muy variadas. Además de reacciones tipo eczematoso, que son las más frecuentes, se pueden producir reacciones urticarianas sobre todo urticaria de contacto, así como manifestaciones extracutáneas acompañantes o no de la dermatitis como asma, disnea o rinorrea. De forma reciente se ha descrito un caso de anafilaxia en un paciente que se estaba realizando una canalización dental, siendo el sensibilizante el 2,2-bis(4-(2-hidroxy 3-methacrypropoxy)phenylpropane)<sup>9</sup>.

La forma más frecuente es de tipo eczematoso. La localización de las lesiones dependerá de la forma de trabajo y del tipo de protección utilizada. Es típica la afectación de las manos, a nivel del dorso y sobre todo en los dedos, en los que se afectan de forma habitual las caras laterales y los espacios interdigitales. Las lesiones son de aspecto dishidróico y su intensidad y extensión puede variar desde lesiones mínimas y en zonas muy localizadas hasta cuadros más diseminados en función del manejo de las resinas. El comienzo del cuadro suele ser en forma de prurito y ligero eritema que en ocasiones hace pensar en el diagnóstico diferencial con dermatitis irritativa. En todo caso, cuando existe sensibilización las lesiones son vesículo-ampollosas con intenso prurito. Puede haber localización en los genitales por contacto con las manos sin lavado previo de éstas.

Es frecuente también la aparición de un cuadro clínico típico de **dermatitis aerotransportada**

**o air-bone**, con la aparición de lesiones eczematosas en la cara, sobre todo en los párpados, que en algunos casos se pueden diseminar hasta dar lugar a una erupción similar a las observadas en las fotodermatitis. Estos cuadros son más frecuentes en pacientes sensibilizados y se producen por el mero hecho de entrar en una nave en la que existan pequeñas cantidades de resina epoxi en el ambiente dando lugar a procesos muy extensas de aparición aguda. Estas lesiones están producidas sobre todo por el manejo de aminas alifáticas. Otras veces las lesiones se extienden por el dorso de las manos, antebrazos, brazos, o incluso aparecen en zonas cubiertas. En casos intensos y graves pueden afectar a toda la superficie cutánea, dando lugar a formas eritodérmicas. Esta forma aerotransportada es muy característica de la industria aeronáutica, donde se realizan trabajos de precisión en cabinas selladas con control de temperatura y humedad estrictos, lo que hace más fácil el aumento de la concentración de RE o endurecedores en el ambiente<sup>10</sup>.

### Diagnóstico

La dermatitis de contacto alérgica por resinas epoxi es muy frecuente dentro de las dermatosis ocupacionales. Para un buen diagnóstico y prevención del alérgeno causante de la dermatitis se debería tener en cuenta tres aspectos:

1. La identificación del sensibilizantes químicos
2. La demostración de la capacidad sensibilizantes del alérgeno químico previamente definido
3. La objetivización de su presencia en el ambiente<sup>11</sup>.

El método diagnóstico establecido para la demostración de una dermatitis de contacto alérgica a RE, en un paciente con sospecha clínica, son las **pruebas epicutáneas**. Debido al gran número de productos químicos que se utilizan en la fabricación de RE, la batería a aplicar al paciente debe incluir las distintas resinas, endurecedores, diluyentes y modificadores (Tabla 1). En general, no es recomendable parchear los productos traídos por el enfermo a no ser que con personal adecuado se preparen a concentraciones bajas que no deberán rebasar el 1%.

Tabla 1. Alergenos más frecuente en Resina Epoxi

Resina Epoxi, PM 340	1% vaselina
Bisfenol A	1% vaselina
Epiclorhidrina	1% vaselina
<b>Endurecedores</b>	
<i>Alifáticos</i>	
. Etilendiamina (EDA)	1% vaselina
. Dietilentriamina (DETA)	0.5% vaselina
. Trietilentetramina (TETA)	0.5% vaselina
. Dipropilentiamina (DPTA)	1% vaselina
. Tetraetilenpentamina (TEPA)	1% vaselina
. Dietilaminopropilamina (DEAPA)	1% vaselina
. Trimetil hexametilén diamina (TMDA)	
<i>Cicloalifáticos</i>	
. Isoporone diamina	0.1% vaselina
. N-aminoetil piperazona (AEP)	
. 3-3'-Dimetil-4-4-Diamina dicitohexilmetano	
<i>Aminas aromáticas</i>	
. P'-p Diaminodifenil metano	0.05% vaselina
<i>Reactivos diluyentes</i>	
. N-butil glicidil éter	0.25% metil acetona
. Fenil glicidil éter	0.25% metil acetona
. Alil glicidil éter	0.25% metil acetona
<i>Otros</i>	
. Anhídrido ftálico	1% vaselina
. Anhídrido maleico	1% vaselina
. Trifenol	1% vaselina

La epiclorhidrina es muy irritante y puede producir importantes quemaduras por lo que es difícil encontrar concentraciones adecuadas para realizar las pruebas epicutáneas. Además no hay que olvidar que la prueba epicutánea con epiclorhidrina a una concentración no adecuada puede inducir la sensibilización activa. Por este motivo se debe cuidar mucho la selección de alergenos a aplicar a cada paciente. El 60-80% de los pacientes con dermatitis por RE están sensibilizados a DGEBA<sup>3</sup>. Mientras que la sensibilidad a la epiclorhidrina ha sido demostrada de forma clara, se sigue dudando del verdadero poder sensibilizante del bisfenol A<sup>2</sup>. En la mayoría de los casos se trata de pacientes expuestos a RE durante su manipulación y producción. Por lo que es mucho

más frecuente la sensibilización profesional que la no profesional o de usuario.

Aunque la causa más frecuente de sensibilización sea DGEBA, hay que tener en cuenta que cualquier otra RE puede producir sensibilidad de contacto y el estudio debe incluir todas las RE sospechosas. De hecho, cada día se describen nuevas moléculas de RE con capacidad sensibilizante. De forma reciente se han descrito distintos casos de dermatitis de contacto alérgica causada por sistemas de resinas epoxi en trabajadores de la industria de la pintura. En este estudio dos compuestos químicos, tris-DMP y XAD aparecen como dos sustancias químicas de relevancia en la sensibilización de pintores en la industria. Sin embargo, no se encuentran clasificados como sensibilizantes cutáneos de acuerdo con la normativa Europea en la clasificación y etiquetado de sustancias químicas peligrosas. Este hecho pone de manifiesto la utilidad de incluir estudio con pruebas epicutáneas basadas en la sospechas de sustancias sensibilizantes en el lugar de trabajo<sup>7</sup>. En cuanto a las **reacciones cruzadas**, se debe tener en cuenta que en la actualidad se piensa que las resinas DGEMA, TGMDA y o-diglicidil-ftalato no presentan reacciones cruzadas

Por otro lado, en el mercado hay demasiados endurecedores y diluyentes como para poderlos usar en las pruebas epicutáneas de forma rutinaria. Si se sospecha una sensibilidad a endurecedores o diluyentes es necesario obtener información referente a los ingredientes y muestras del fabricante y parchearlas por separado. La concentración recomendada para los endurecedores y diluyentes reactivos es del 0.1% al 10% en vaselina, acetona o etanol. Por lo general, cuando la prueba es positiva da un resultado muy intensa que persiste incluso después de las 96 horas

### Medidas de Protección

Los riesgos toxicológicos asociados al uso de RE varían en función de la fase de su producción y esto se debe tener en cuenta al aplicar las medidas higiénicas de protección. Hay que considerar los riesgos potenciales de las siguientes fases:

- Durante la confección de las resinas.
- En las resinas básicas sin tratar.
- En los agentes endurecedores o curantes.
- En los plastificantes, diluyentes y disolventes.

- e) En las cargas o "fillers" y pigmentos.
- f) En las resinas tratadas.

Las reacciones toxicológicas que se observan en las distintas fases son muy variadas y de distinta intensidad. Mientras una resina ya tratada y endurecida es prácticamente inerte, las resinas básicas y sobre todo los distintos productos utilizados en el proceso de fabricación y posteriores tratamientos pueden poseer una alta toxicidad. Esta variabilidad de potencial tóxico debe ser tenida en cuenta a la hora de diseñar las distintas medidas de protección.

Los riesgos derivados de la utilización de las resinas epoxi en sus distintas fases son:

**a) Riesgos debidos al contacto con la piel de**

- Materiales no curados o resinas puras.
- Endurecedores o productos de curado.
- Disolventes, bien para aumentar la fluidez o para la limpieza.

**b) Riesgos para las vías respiratorias por exposición a**

- Volátiles o emanaciones que se producen durante el mezclado.
- Vapores desprendidos por disolventes orgánicos.
- Polvo procedente de labores de mecanizado.
- Polvo procedente de cargas añadidas a la resina, tales como sílice, caolín, etc.

**c) Riesgos para los ojos, en los casos de**

- Trabajo con compuestos epoxi con agentes irritantes y sensibilizadores activos.
- Trabajos de mecanizado en los que se Puedan producir proyecciones.
- Salpicaduras y proyecciones de productos líquidos.

**d) Riesgo de ingestión accidental de productos tóxicos, irritantes o corrosivos**

**• Medidas de prevención y protección durante el manejo de resinas epoxi**

No existe reglamentación o normativa específica en cuanto a medidas de prevención laboral o riesgos intrínsecos de la realización de trabajos con compuestos epoxídicos en el sistema jurídico español.

Los compuestos de resinas epoxi encierran peligro en su uso y aplicación. Sin embargo, si se conocen y practican las medidas de prevención y protección adecuadas se pueden evitar enfermedades profesionales ya sea a través de la piel o de las vías respiratorias. Es fundamental evitar el contacto directo con los materiales no curados y que exista una buena ventilación general o adecuada extracción en los locales donde se trabaje con compuestos de resina epoxi.

El riesgo más grave se origina por el contacto directo con el endurecedor o con una resina pura, así como por volátiles y emanaciones que se puedan producir durante el mezclado, manejo y tratamiento de estos materiales. Según esto, es necesario evitar de forma total el contacto del personal con los agentes irritantes mencionados y utilizar sistemas cerrados o captación localizada en las operaciones de mezclado.

Algunos compuestos epoxi contienen agentes irritantes y sensibilizadores muy activos, tanto para la piel como para los ojos. De ahí que sea necesario en estos casos, protección ocular mediante el uso de gafas adecuadas.

Durante el manejo de estos productos se debe mantener un buen orden y limpieza del área de trabajo. El personal debe conocer los datos de identificación del producto, así como las medidas de prevención y protección que indique la etiqueta del producto. Por se deberá rechazar el uso de productos que no vayan convenientemente etiquetados.

El personal deberá ser instruido para que no deje de tomar las precauciones básicas necesarias. No se deben descuidar el orden y la limpieza, la adecuada ventilación y la higiene personal ya que son factores especiales para mantener unas buenas condiciones de trabajo.

Cuando se usen disolventes para limpiar herramientas, equipos, envases u otros elementos, la tarea debe ser realizada sólo cuando se pueda controlar la emanación de vapores mediante equipos extractores, cabinas ventiladas o la ventilación general de la zona.

Los elementos de protección personal no deben ser tomados nunca como sustitutos para reemplazar un sistema de trabajo con el mayor grado de protección posible, mantenimiento del orden y la limpieza y la instrucción del trabajo. Sin embargo, si se usan de forma correcta y se les mantiene libre de contaminantes, éstos pueden reducir las posibilidades

de irritación en tareas donde no resulte posible ejercer un mejor control. Para proteger la piel se deben usar guantes de goma o de plástico forrados, delantales y ropa de trabajo adecuada, cerrada y de manga larga.

Se deben usar gafas de protección o protectores faciales o ambos a la vez, durante las operaciones de mezcla, pesaje, manejo y limpieza de elementos y compuestos epoxi que no hayan curado, a fin de evitar daños a la vista y a la cara por salpicaduras.

Los procedimientos para mantener el orden y la limpieza deben ser seguidos en todos los recintos donde se trabaje con resinas epoxi, poniendo especial atención en las zonas de mezclado y moldeado. Los derrames de resinas, endurecedores y diluyentes se deben limpiar para prevenir contaminaciones.

Se Pueden usar cremas protectoras para la piel, sin embargo éstas no deben ser consideradas como sustitutas de los guantes o de las medidas de higiene personal. Antes de aplicarse la crema protectora la piel debe encontrarse perfectamente limpia. No obstante, para la aplicación de cremas deberá consultarse previamente con los Servicios Médicos.

Toda manifestación de irritación en la piel debe ser atendida de forma inmediata por personal adecuado. La asignación de la tarea a desarrollar por cada trabajador debe recibir primordial atención por parte del mando superior, estableciendo procedimientos para eliminar los distintos riesgos que se puedan presentar.

En toda ocasión se observará la prohibición de fumar y de comer en el puesto de trabajo. Esta medida será complementada con la exigencia de una adecuada y profunda limpieza e higiene personal al acabar de manejar los productos.

- **Equipos de protección individual:**

**Protección ocular:** para proteger los ojos frente a salpicaduras y proyecciones de productos líquidos se emplearán pantallas faciales. Para la protección de los ojos frente a proyecciones de partículas o polvo procedentes de mecanizados se emplearán gafas de seguridad

**Protección para las vías respiratorias:** para la protección de las vías respiratorias por exposición a emanaciones, vapores o volátiles, cuando las medidas de ventilación o extracción no sean suficientes, se dotará a los trabajadores de protectores faciales con filtro químico adecuado al tipo

de producto. El filtro dispondrá de prefiltro para partículas de polvo o fibras. Para la protección procedentes de mecanizados o tratamientos de superficies se dotará a los trabajadores de mascarillas buconasales contra partículas o protectores faciales con filtro contra partículas sólidas.

**Protección para las manos:** para evitar el contacto accidental de productos con la piel se emplearán guantes de neopreno, nitrilo, PVC o teflón que garanticen una protección adecuada. Para trabajos de especial dureza los guantes deberán resistir el esfuerzo mecánico al que deban ser expuestos para lo cual serán de materiales reforzados de modo adecuado con fibras textiles, cuero o *kevlar*.

**Protección para los pies:** cuando exista riesgo de caída de objetos o pisadas sobre elementos peligrosos, se emplearán botas de seguridad con protección adecuada. En el manejo de productos químicos o en zonas húmedas las botas serán impermeables y de caña alta.

**Protección general para el cuerpo:** se empleará ropa de trabajo del tipo mono. Ésta será de uso exclusivo y deberá ser totalmente cerrada en puños y tobillos, carecerá de partes colgantes o salientes, será convenientemente ajustada y cerrada mediante cremalleras o cierres tipo velcro. Cuando exista una contaminación por contacto o exposición elevada deberá ser cambiada de forma inmediata. Se deberá guardar en otro lugar distinto al de la ropa corriente. Se mantendrá en perfecto estado de aseo y limpieza. Cuando el trabajo lo requiera se emplearán delantales o mandiles de piel o *skay* para evitar contaminaciones o contactos con los productos

### Bibliografía

1. Coderch Carbonell FC. Riesgos en el empleo de Resinas Epoxi. Publicación institucional de Iber-Mutuamur.
2. Conde-Salazar Gómez L. Dermatitis profesionales por plásticos y resinas. En: Conde-Salazar Gómez L, Ancona Alayón A (eds). Dermatología Profesional. Madrid:Aula Médica SA, 2004:124-147.
3. Amado A, Taylor JS. Contact allergy to epoxy resins. Contact Dermatitis 2008;58:186-187
4. Conde-Salazar Gómez L, Romaguera Sagrera C.. Resina epoxi. Gimenez Camarasa JM (ed). Dermatitis de Contacto. Madrid: Aula Médica SA, 1999:249-258.

5. Ponten A, Carstensen O, Rasmussen K, Gruvberger B, Isaksson M, Bruze M. Epoxy-based production of wind turbine rotor blades: occupational dermatoses. *Contact Dermatitis* 2004;50:329-338.
6. Chia-Yu Ch, Pontén A, Chee-Ching S, Shiou-Hwa J. Concomitant contact allergy to the resins, reactive diluents and hardener of a bisphenol A/F-based epoxy resin in subway construction workers. *Contact Dermatitis* 2006;54:131-139.
7. RØmyhr O, Nyfors A, Lasse Leira H, Thore Smedbold H. Allergic contact dermatitis caused by epoxy resin systems in industrial painters. *Contact Dermatitis* 2006;55:167-172.
8. Katugampola Ruwani P, Mills C M, Stone N M. Occupational allergic contact dermatitis to epoxy resin in a gravestone repairer. *Contact Dermatitis* 2006;55:194.
9. Stutz M, Hertl M, Löffler H. Anaphylaxis caused by contact urticaria because of epoxy resins: an extraordinary emergency. *Contact Dermatitis* 2008;58:307-309.
10. Guin J D. Airborne contact dermatitis from a polymericapatan hardener in a finished epoxy resin. *Contact Dermatitis* 2005;52:44-54.
11. Thorgeirsson A, Fregert S, Ramnäs O. Sensitization capacity of epoxy resin oligomers in the guinea pig. *Acta Derm Venereol* 1978;58:17-21.

# Alitretinoína en el Tratamiento del Eczema Crónico de Manos

FERNÁNDEZ VOZMEDIANO JM, ARMARIO HITTA JC, CARRANZA ROMERO C

*Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Puerto Real*

## Introducción

Con toda probabilidad, el eczema es la dermatosis que observamos con mayor frecuencia en las manos, con una prevalencia anual del 10% de la población. Alrededor del 50% de estos pacientes consultan con el dermatólogo y cerca del 5% de los mismos se encuentran en situación de baja laboral. El eczema crónico de manos (ECM) se caracteriza por afectar a pacientes que padecen lesiones durante un largo periodo tiempo, que presentan recidivas de manera cíclica, a veces a lo largo de muchos años o por interesar a otros enfermos que no responden al tratamiento habitual con corticoides tópicos. Estas dos situaciones sugieren que del 2 al 7% de los pacientes afectados por un eczema, padecen ECM.

En conclusión, el ECM se caracteriza por tener mal pronóstico y una escasa respuesta a las diferentes opciones terapéuticas que disponemos en la actualidad.

## Carga Psicosocial del ECM

Sabemos que cualquier dermatosis que sea visible, puede suponer para el paciente una carga o un estigma social de mayor o menor importancia. El ECM afecta a una parte del cuerpo muy visible, como son las manos, que actúan como un órgano importante tanto para la comunicación, como para la expresión corporal. Cualquier dificultad en este sentido podría ocasionar problemas psicológicos, como ansiedad, baja auto-estima y fobia social. Las formas más graves se asocian a una calidad de vida inferior de manera significativa, comparable a la que se observa en los eczemas generalizados y en la psoriasis.

Las consecuencias psicológicas y económicas del ECM severo pueden ser significativas. Los dos factores que tienen un impacto más negativo sobre la enfermedad son la incapacidad laboral por un lado y la impacto psicológico por otro. Ambos factores

tienen una gran repercusión sobre la calidad de vida de los pacientes.

## ¿Cuáles son los factores de riesgo de la ECM?

En el desarrollo del ECM intervienen la combinación de diversos factores etiológicos endógenos y exógenos. Así, la predisposición atópica, con tendencia a desarrollar dermatitis, rinitis, asma o urticaria, es un factor de bien riesgo conocido, de la misma forma que será la predisposición genética. Por otro lado hay que tener presente la exposición a agentes irritantes, como alimentos, jabones, detergentes o abrasivos; el contacto con posibles alérgenos, como níquel, cromo y otros productos químicos, así como otros factores medioambientales. La etiología multifactorial de la ECM supone que podría ser complicado identificar y aislar factores causales individuales en pacientes que padecen la enfermedad desde hace tiempo.

## Protocolo actual de tratamiento para el Eczema Crónico de Manos

El tratamiento actual de la ECM se basa en:

### Actuaciones no farmacológicas

Constituyen la primera fase en el control del ECM, con medidas de protección de la piel que incluyen el uso de guantes, la identificación de los alérgenos mediante pruebas epicutáneas y estudio de los puestos de trabajo si se precisa, así como intentar evitar el contacto con los mismos. Ello va a requerir la formación adecuada del paciente, para que utilice medidas adecuadas de protección de la piel y cambios en el estilo de vida, que serán fundamentales en el tratamiento de este proceso, con independencia de los tratamientos que se puedan aplicar.

**Tratamientos tópicos**

Consiste en el uso de emolientes suaves, cremas o pomadas de corticosteroides, inmunomoduladores tópicos, alquitrán y derivados, así como la exposición a la luz ultravioleta natural o artificial. La mayoría de los pacientes con ECM se controlan con medidas de protección de la piel y tratamientos tópicos.

**Tratamientos sistémicos**

En ellos procede destacar los inmunosupresores como azatioprina, metotrexato y ciclosporina, los retinoides orales y los corticosteroides en tratamientos cortos. Los tratamientos sistémicos pueden provocar la remisión temporal, pero no son siempre van a ser adecuados para el control de la enfermedad a largo plazo.

**Opciones terapéuticas**

Entre las diferentes posibilidades destacan:

**1. Corticosteroides tópicos**

Han sido utilizados como la base del tratamiento de numerosas enfermedades cutáneas. Son los medicamentos de primera elección por parte de los facultativos de todos los países en el ECM, a pesar de que existen pocos ensayos clínicos bien controlados sobre su eficacia en este proceso.

Son efectivos en las formas leves de la enfermedad y pueden mejorar algunos síntomas como la rojez o el picor, pero deben ser utilizados con moderación ya que el uso continuado podría afectar a la función barrera-cutánea e inducir atrofia de la piel. Esto puede ser una fuente de problemas ya que a menudo los pacientes tienden a utilizar estos productos de forma indiscriminada o como cremas hidratantes y los terminan aplicando sin respetar las pautas recomendadas, de forma libre y con excesiva frecuencia.

Además existen algunas evidencias del efecto "rebote" que inducen al dejar de utilizarlos, con una reaparición de la enfermedad aún más severa que antes de realizar el tratamiento.

**2. Tratamientos sistémicos**

En los casos de que el tratamiento tópico sea insuficiente, existen diversas opciones terapéuticas sistémicas disponibles. Las preferencias varían de manera significativa de unos médicos a

otros, según sean los distintos tipos de pacientes y los diferentes países. Sin embargo, una revisión reciente de los tratamientos que se prescriben con mayor frecuencia para el ECM demuestra que existen pocas evidencias que recomienden un tratamiento más que otro. Los tratamientos más empleados son los corticosteroides, los inmunosupresores y los retinoides orales.

Desde principios de los años 80, se han utilizado retinoides en el tratamiento de diferentes procesos dermatológicos que cursen con hiperqueratosis severa. De esa forma se han mostrado eficaces en el tratamiento de la psoriasis, del acné y de algunas genodermatosis. Sin embargo la alitretinoína es el primer retinoide que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del ECM.

**Alitretinoína****Menos secreción sebácea que otros retinoides**

La alitretinoína se asocia a la supresión de la secreción sebácea, que es significativamente menor a la creada por la isotretinoína si se administran a dosis iguales. Esto podría explicar la falta de eficacia demostrada por la alitretinoína en un pequeño estudio realizado en acné y sugiere una posible base para su baja incidencia de efectos secundarios mucocutáneos.

**Alitretinoína – interacción con los alimentos**

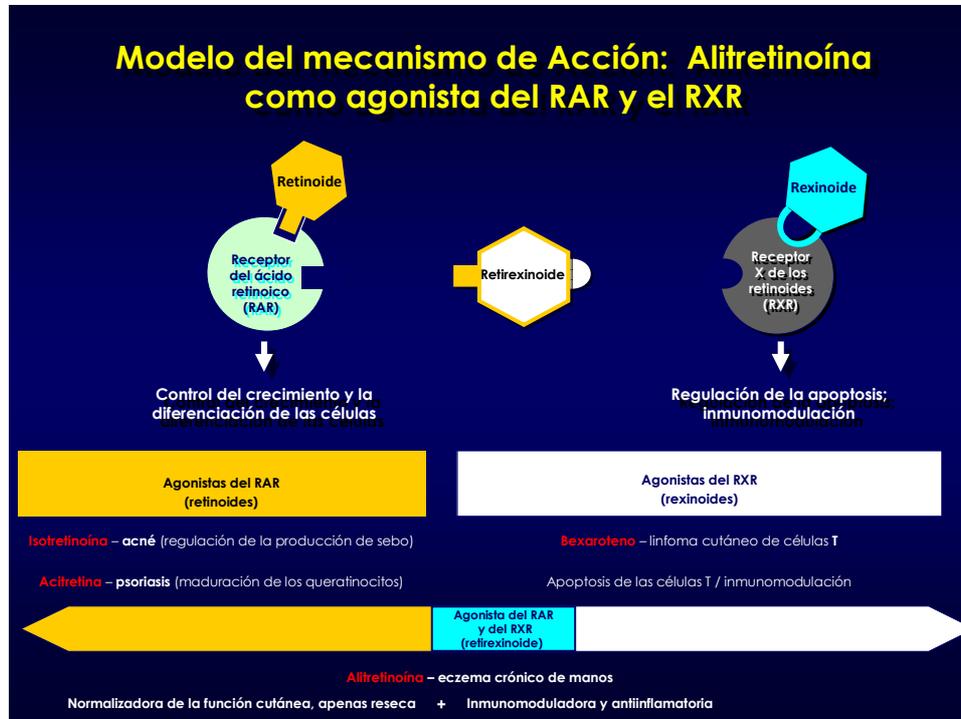
Se realizó un ensayo clínico aleatorio, abierto, de dosis única y cruzado, en 30 voluntarios, varones sanos, con edades comprendidas entre 18 y 45 años, para valorar la influencia del consumo de alimentos en la farmacocinética de una única dosis oral de 40 mg de alitretinoína.

Se administraron a los pacientes dos dosis consecutivas de 40 mg de alitretinoína, bien después de ayuno nocturno de al menos 10 horas (Dosis A) o 5 minutos después de consumir el desayuno estándar, alto en grasas, establecido por la FDA (Dosis B), siendo aleatorio el orden de las dosis (A/B o B/A). No se permitió el consumo de alimentos durante las 4 horas posteriores a la administración de la dosis en ambos supuestos. La fase de limpieza entre las dos dosis fue de una semana.

Las concentraciones de alitretinoína en plasma estaban aumentadas de manera significativa por el consumo de alimentos, comparándolas con los resultados en estado de ayuno. Las concentraciones de alitretinoína en plasma en condiciones de ayuno

estuvieron por debajo de los límites de cuantificación en todos los sujetos, diez horas después de la administración del medicamento y en más del 50% de los sujetos cinco horas después de la administración.

Habiendo ingerido alimento, las concentraciones fueron mayores, con la mitad de los sujetos con concentraciones cuantificables en plasma después de 10 horas de haber administrado la dosis.



Se observaron aumentos significativos ( $p < 0.001$ ) de alitretinoína en medio  $C_{max}$  y medio AUC, cuando se administraron con alimento en comparación a cuando se administraron en ayunas.

Quando se administra la alitretinoína con alimento, se aumenta la exposición sistémica por 4 y la desciende notablemente la variabilidad de la exposición. Por lo tanto, se debería ingerir la alitretinoína junto con las comidas.

#### **La alitretinoína se elimina en 24 horas**

Se realizó un estudio a doble ciego con placebo controlado, aleatorio de dosis ascendente sobre 40 voluntarios varones sanos a los que se les administraron dosis de alitretinoína desde 5 a 150 mg, se demostró que la eliminación de la alitretinoína se produce entre 1,6 y 1,9 horas.

#### **No acumulación de alitretinoína en pacientes con EMC**

Los datos de 32 pacientes con EMC que recibieron dosis de alitretinoína de 10 mg o de 30 mg durante 24 semanas demostraron que la

farmacocinética de la alitretinoína fue lineal. No existió prueba alguna de farmacocinética dependiente del tiempo o de acumulación de alitretinoína.

#### **Interacciones medicamento-medicamento entre alitretinoína e inhibidores o sustratos de CYP3A4**

Se realizó un estudio cruzado, abierto de dosis única y múltiple en un solo centro sobre 54 sujetos varones sanos de entre 18 y 45 años para valorar tanto la influencia de dosis orales únicas y repetidas de alitretinoína sobre la farmacocinética de los inhibidores o sustratos de CYP3A4, y la influencia de inhibidores y sustratos de CYP3A4 sobre la farmacocinética de la alitretinoína en múltiples dosis.

Se establecieron 3 grupos de tratamiento:

- Grupo 1: 18 sujetos que recibieron 30 mg de alitretinoína más 200 mg de ketoconazol.
- Grupo 2: 18 sujetos que recibieron 30 mg de alitretinoína más 40 mg de simvastatina
- Grupo 3: 18 sujetos que recibieron 30 mg de alitretinoína más 300 mg de ciclosporina A

La alitretinoína no tuvo efectos sobre los parámetros farmacocinéticos del ketoconazol y la ciclosporina.

Hubo una ligera reducción estadísticamente significativa de la simvastatina en AUC y C<sub>max</sub>, cuando se administró de forma concomitante con la alitretinoína, pero esto se puede controlar clínicamente mediante el ajuste de la dosis de simvastatina.

Ni la simvastatina, ni la ciclosporina, tuvieron efecto alguno sobre los parámetros farmacocinéticos de la alitretinoína.

El ketoconazol produjo un aumento del 40% en la alitretinoína en AUC y del 60% en C<sub>max</sub>, indicando que los niveles de alitretinoína en plasma se incrementan con la co-administración de un fuerte inhibidor de CYP450 3A4. Aunque rara vez se administra ketoconazol de forma sistémica en la práctica clínica real, los médicos deberían estar pendientes de sus efectos sobre los niveles de alitretinoína en plasma.

#### **La alitretinoína no tiene efectos visibles sobre los niveles de anticonceptivos orales**

Se realizó un estudio abierto de dosis múltiple, en un solo centro, con 16 mujeres para investigar la influencia de la alitretinoína en la farmacocinética de las combinaciones anticonceptivas orales trifásicas más habitualmente prescritas – Ortho Tri-Cyclen 28® (etinilestradiol/norgestimato y el mayor metabolito en suero del norgestimato [17-deacetil norgestimato]). Se calculó la farmacocinética en estado continuo (análisis no compartimental) del etinilestradiol norgestimato y 17-deacetil norgestimato con y sin alitretinoína concomitante. No se observó influencia clínica relevante de la alitretinoína sobre la farmacocinética del etinilestradiol norgestimato. Las características farmacocinéticas del etinilestradiol norgestimato y del 17-deacetil norgestimato fueron similares cuando se administraron aislados o con alitretinoína, y AUC y C<sub>max</sub> coincidieron con los criterios habituales de la equivalencia farmacocinética. La influencia del etinilestradiol norgestimato sobre la exposición sistémica a la alitretinoína y a la 4-oxo-alitretinoína no tuvo significación clínica.

#### **Niveles de alitretinoína en el fluido seminal**

Se realizó un estudio para medir las concentraciones de alitretinoína y de sus metabolitos en el fluido seminal para valorar las cantidades de retinoides que pudieran transmitirse a la pareja femenina a través del semen.

Se administró 20 mg de alitretinoína (n=12) o 40 mg (n=12) a 24 sujetos masculinos sanos de entre 18 y 45 años una vez al día durante 14 días. Se recogieron las muestras de plasma para la medición de los niveles endógenos de alitretinoína y sus metabolitos antes de administrar las dosis. Los sujetos que recibieron 40 mg suministraron el resultado de la eyaculación en estado basal, antes y aproximadamente 4 horas después de recibir la dosis en los días 2 y 21 del estudio.

Los valores endógenos de alitretinoína en plasma fueron desde < 0,25 ng/ml (por debajo de los límites de cuantificación), hasta 0,936 ng/ml. Se encontraron niveles apreciables de alitretinoína desde 0,613 hasta 7,921 ng/ml en el semen de 10 de los 12 sujetos evaluados en el día 2 del tratamiento. Una interpretación conservadora de estos datos indica que la alitretinoína presente en el semen de un paciente masculino que reciba 40 mg diarios, y que fueran totalmente absorbidos por su pareja femenina, podría suponer un aumento máximo de 0,016 ng/ml en la concentración de alitretinoína en plasma de la pareja. Este aumento parece ser insignificante en comparación con el rango observado de concentraciones de alitretinoína en plasma endógeno. Se obtuvieron resultados similares con los metabolitos de alitretinoína.

Los resultados de este estudio demuestran que no hay necesidad de métodos anticonceptivos de barrera para los pacientes masculinos que estén tomando alitretinoína.

#### **Programa de desarrollo clínico de la alitretinoína**

La alitretinoína ha pasado por un programa exhaustivo de desarrollo clínico. Se han utilizado datos de los siguientes estudios en este set de diapositivas:

- Fase II estudio sobre la dosificación
- Fase III estudio sobre la eficacia fundamental y la seguridad
- Fase III estudio abierto sobre seguridad
- Fase III estudio sobre la eficacia del re-tratamiento

#### **Estudio BACH: Objetivos y resultados**

Se llevó a cabo para valorar la eficacia y seguridad de la alitretinoína oral (9-*cis* ácido retinoico) ingerida una vez al día en dosis de 10 mg o 30 mg hasta un máximo de 24 semanas, comparando los resultados con los del placebo, para el tratamiento de

la EMC grave que no responde a los corticosteroides tópicos.

El parámetro base para la eficacia fue el de la Valoración General del Facultativo (Physician Global Assessment-PGA) sobre la intensidad generalizada del EMC, con respuestas definidas como manos "limpias" o "casi limpias".

Los resultados secundarios incluían:

- Valoración General del Paciente (Patient's Global Assessment-PaGA)
- Marcador Modificado de Síntomas de la Lesión Total (Modified Total Lesion Symptom Score- mTLSS)
- Extensión de la lesión
- Tiempo de respuesta

Se evaluó la seguridad en todos los pacientes durante un período de seguimiento de 4 semanas, y se mantuvo el control por recaída en los pacientes con respuesta durante 24 semanas después de finalizar la terapia.

#### **a) Estudio BACH: Diseño**

Ensayo aleatorio a doble ciego, con control placebo, prospectivo, en múltiples centros llevado a cabo sobre 111 clínicas dermatológicas de consultas externas en Europa y Canadá. Se distribuyeron al azar un total de 1.032 pacientes con EMC intratable con ratio 1:2:2 para placebo (n=205), o alitretinoína 10 mg (n=418), o 30 mg (n=409) una vez al día durante 24 semanas. Se facilitó a los pacientes durante el estudio una hidratante estándar para aplicarla varias veces al día. No se permitió la aplicación de medicación sistémica o tópica concomitante para el EMC durante el tratamiento o durante el período de observación para recidivas.

#### **b) Estudio BACH: características demográficas**

Los pacientes de cada grupo tenían características similares en cuanto a demografía y a la enfermedad. La mayoría de los pacientes padecían formas hiperqueratósicas del EMC, sin embargo, los fenotipos no se excluían mutuamente y la mayoría de pacientes con hiperqueratosis también tenían signos de inflamación tales como eritema y ampollas. La edad media de los pacientes incluidos en el ensayo era relativamente alta (~48 años) comparada con la edad media habitual de los pacientes con EMC. Esto se debió al número relativamente bajo de mujeres jóvenes que se inscribió en el ensayo debido a los estrictos criterios de exclusión relacionados con el uso de retinoides.

#### **c) Guía fotográfica de la gravedad**

Una guía fotográfica convenientemente confirmada sirvió de soporte para la una graduación consecuente y reproducible de la gravedad generalizada del EMC.

Un reciente diseño y validación de la guía de gravedad del EMC pedía a cinco expertos que clasificaran 50 fotografías de EMC, primero de forma individual y luego de forma consensuada con el objetivo de seleccionar las fotografías que se incluirían en la guía. A continuación se llevó a cabo una sesión de validación con 11 dermatólogos diferentes que evaluaron a 28 pacientes y que demostró un alto nivel de fiabilidad entre los agentes de clasificación así como de reproducibilidad test-retest.

#### **d) Estudio BACH: Tiempo necesario para conseguir "limpio" o "casi limpio"**

El tiempo de respuesta fue significativamente inferior en el grupo de alitretinoína 30 mg comparándolo con el grupo de alitretinoína 10 mg o con el de placebo ( $p < 0.001$ ).

En la semana 12 del estudio ya existía una clara diferenciación en la respuesta entre los 3 grupos (2% en placebo vs. 6% en 10 mg vs. 28% en 30 mg).

#### **e) Estudio BACH: Pacientes con respuesta por tipo de enfermedad**

El estudio no tenía capacidad para detectar diferencias en cuanto a la eficacia entre las distintas clasificaciones de EMC, pero parece que la actividad de la alitretinoína no se limitó a pacientes con una cierta combinación de signos de eczema y síntomas.

Aunque los porcentajes de respuesta fueron los más altos para el 85% de los pacientes que padecían EMC hiperqueratósico en estado basal, los tipos de EMC no eran excluyentes mutuamente y casi todos (99%) los pacientes con EMC hiperqueratósico manifestaron signos de inflamación incluyendo eritema y vesiculación.

#### **f) Estudio BACH: Comparación entre PGA y PaGA**

Se observó una buena correlación entre la puntuación de los parámetros principales de eficacia (PGA) y la Valoración General del Paciente (PaGA) (coeficiente de correlación 0.82; Kendall's tau).

Esta coherencia se podría reflejar en el uso de una escala rotunda de gravedad en vez de un grado estimado de mejora, y en la falta de ambigüedad en la definición de la respuesta, que se

corresponda con una resolución completa o casi completa de la enfermedad anteriormente grave.

#### g) Estudio BACH: Mejora continuada de mTLSS

Hubo un descenso continuo de los signos y síntomas del EMC (mTLSS) durante la duración del tratamiento. Como no se habían alcanzado los niveles máximos de mejora al final del estudio, la extensión del tratamiento podría arrojar mejores resultados en aquellos pacientes que no consiguieron el resultado manos "limpias" o "casi limpias" en 24 semanas.

#### h) Estudio BACH: Marcadores individuales de síntomas

Se observaron mejoras en todos los síntomas y signos individuales que componen el marcador mTLSS. Los síntomas que estaban presentes en estado basal con altos niveles, incluyendo descamación, hiperqueratosis y eritema, se redujeron rápidamente, ya en la semana 4 se observaron mejoras con alitretinoína 30 mg. Los síntomas que mostraban niveles bajos en estado basal (edema y vesiculación) obtuvieron mejoras clínicamente significativas para los pacientes después del tratamiento con alitretinoína 30 mg. Los resultados para los parámetros de eficacia secundarios fueron coherentes con los principales (PGA) y demostraron mejoras significativas dependiendo de la dosis administrada en el estado general de la enfermedad. La clasificación de la respuesta al tratamiento ("limpio", "casi limpio") realizada tanto por los facultativos como por los pacientes fue similar, lo que implica que el resultado principal (PGA) es relevante para los pacientes.

#### i) Estudio BACH: Efectos secundarios más frecuentes

Los efectos secundarios reportados por al menos el 2% de los pacientes de cualquiera de los grupos de tratamiento se presentan en la diapositiva.

El efecto secundario que se observó con mayor frecuencia fue el dolor de cabeza, más frecuente en el grupo de 30 mg que en el de 10 mg o el de placebo.

#### j) Estudio BACH: Anomalías relevantes en el laboratorio

Las anomalías en los parámetros de laboratorio se limitaron a los típicos efectos agonistas de retinoides o rexinoides. Las anomalías que se detectaron con más frecuencia fueron el aumento del

colesterol sérico y los niveles de triglicéridos, pero no se utilizó medicación de forma rutinaria para controlar los niveles de colesterol o triglicéridos. También se observaron niveles reducidos de la hormona estimulante de tiroides (TSH), cuya frecuencia dependía aparentemente de las dosis, pero que no siempre se correspondieron con reducciones de los niveles de tiroxina. Todos los efectos observados en relación con la función tiroidea fueron más anomalías de laboratorio que problemas clínicos – no se observó hipertiroidismo clínico y ningún paciente necesitó intervención clínica (tales como interrupción de la dosis o aporte de hormonas tiroideas, entre otros). No existieron efectos hepáticos relevantes.

### Resumen sobre Alitretinoína

En definitiva, la introducción de la alitretinoína oral en el tratamiento del ECM es una novedad. Se comercializará bajo el nombre comercial de Toctino® en cápsulas de 10 y 30 mg.

### Farmacocinética

**Absorción:** la absorción de alitretinoína desde el tracto gastro-intestinal es variable y dosis dependiente entre los 10 y 30 mg. No se ha conseguido calcular la biodisponibilidad absoluta de alitretinoína. Sin embargo, se sabe como con otros retinoides que cuando se toma con comida la absorción aumenta en 4 veces y disminuye la variabilidad de exposición al fármaco.

**Distribución:** alitretinoína se une de forma fuerte a proteínas plasmáticas. No se ha determinado el volumen de distribución de alitretinoína en humanos, pero los estudios animales indican un volumen de distribución mayor que el volumen extracelular.

**Metabolismo:** alitretinoína es metabolizada en el hígado mediante un proceso de oxidación por las isoenzimas del CYP3A4 en 4-oxo-alitretinoína. Ambos componentes evolucionan mediante un proceso de isomerización hacia ácido retinoico all-trans y ácido retinoico 4-oxo-all trans. La 4-oxo-alitretinoína es glucuronizada y eliminada por orina.

**Eliminación:** alitretinoína es un retinoide endógeno y las concentraciones vuelven a valores normales entre 1-3 días tras el cese del tratamiento. La vida media de alitretinoína antes de su eliminación es de 2 a 10 horas. Se elimina sobre todo por orina y



una pequeña fracción por heces, sobre todo en la forma glucuronizada del 4-oxo-alitretinoína.

**Farmacocinética en poblaciones especiales:** La farmacocinética del fármaco no se modifica en función de sexo, edad o peso. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal o en menores de 18 años.

### Mecanismo de Acción

Alitretinoína se une a los receptores tanto RAR como RXR. De esta forma es capaz de activar sus propiedades inmunomoduladores y anti-inflamatorias que son relevantes en controlar la inflamación cutánea responsable del eccema. Alitretinoína es capaz de disminuir la expresión de los ligandos CXCR3 y cimocinas CCL20, relacionadas con las lesiones cutáneas de eccema crónico. Este retinoides tiene un efecto no relevante sobre la secreción de sebo.

### Indicaciones

La alitretinoína oral está indicada en el tratamiento de adultos con eccema crónico severo de manos resistentes a tratamientos con corticosteroides orales de alta potencia. En general responden mejor aquellos pacientes con formas clínicas hiperqueratóticas que aquellos con formas más tipo dishidrosis.

### Contraindicaciones

Embarazo y lactancia, hipersensibilidad al aceite de soja y pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa. Insuficiencia hepática, insuficiencia renal severa, hipercolesterolemia no controlada, hipertrigliceridemia no controlada, hipotiroidismo no controlado, hipervitaminosis A, hipersensibilidad a la alitretinoína o a otros retinoides o sus excipientes y tratamiento concomitante con tetraciclinas.

### Posología

Se recomienda comenzar con una dosis inicial de 30 mg/día y reservar la dosis de 10 mg/día para aquellos pacientes que presenten efectos adversos relacionados con la dosis. La duración del tratamiento será de 12 a 24 semanas en función de la respuesta clínica. Si no hay mejoría en la semana 12 se debe suspender la medicación.

### Eficacia Clínica

La eficacia y seguridad de alitretinoína en pacientes con eccema crónico de manos (ECM) refractario a corticoterapia tópica se ha establecido en 2 estudios randomizados, a doble ciego, frente a placebo en fase III. Se utilizaron las dosis estándar durante un periodo de 12 a 24 semanas.

El estudio BACH (Benefit of Alitretinoin in Chronic Hand Dermatitis Study) incluyó 1032 pacientes con ECM severo resistentes o con intolerancia a corticoterapia tópica. Se incluyeron pacientes con todos los fenotipos de ECM: hiperqueratósico (87%), pónfolix (27%), pulpitis (43%) y otros (15%). El tratamiento con alitretinoína produjo una proporción (47.7% vs. 16.6%;  $p < 0.001$ ). La respuesta era dosis dependiente.

El segundo estudio consiste en una prolongación para estudiar la eficacia y seguridad de un segundo curso de tratamiento en los pacientes que habían respondido de forma previa en el estudio BACH y en los que no. El 80% de los pacientes respondedores que volvieron a tomar alitretinoína blanquearon de su eccema de manos frente al 8% del grupo que tomo placebo ( $p < 0.001$ ).

### Interacciones Medicamentosas

**Farmacocinéticas:** Alitretinoína se metaboliza por el citocromo P450 3A4. La administración concomitante con inhibidores del citocromo como ketoconazol produce aumento de los niveles plasmáticos. Produce una disminución del 16% de los niveles plasmáticos de sinvastatina. No hay interacciones con ciclosporina o con un anticonceptivo formado por etinil estradiol y norgestimato.

**Farmacodinámicas:** No tomar vitamina A u otros retinoides. No tomar tetraciclinas.

### Precauciones y Efectos Adversos

Alitretinoína es teratógeno, pero no mutagénico ni carcinogénico. Puede producir fototoxicidad.

**Embarazo:** Este producto es Teratógeno. Por este motivo, las mujeres en edad fértil que tomen esta medicación deben firmar consentimiento informado y usar un método anticonceptivo fiable desde 1 mes antes de comenzar hasta 1 mes después de la finalización del tratamiento. Así mismo se aconseja realizar test de embarazo un mes antes de comenzar el tratamiento, otro justo en el momento de comenzar y una vez al mes y hasta un mes después de terminar.

**Trastornos psiquiátricos:** Se debe tomar precauciones especiales en pacientes con historia previa de depresión, ya que se ha descrito empeoramiento de este tipo de cuadros en los pacientes que toman retinoides.

**Luz ultravioleta:** Los pacientes deben evitar la exposición excesiva a la luz solar y usar cremas fotoprotectoras de protección alta.

**Alteraciones músculo-esqueléticas:** Se ha observado mialgia, artralgia y aumento de la CPK plasmática.

**Alteraciones oculares:** El tratamiento puede producir ojo seco, por lo que es recomendable utilizar lágrimas artificiales y se puede producir intolerancia a las lentes de contacto. También se ha observado disminución de la visión nocturna que se corrige tras suspender el tratamiento. Si existen defectos oculares previos, se recomienda control regular por el oftalmólogo.

**Hipertensión benigna intracraneal:** Se produce por la administración concomitante de tetraciclinas que está formalmente contraindicada. Se debe proceder a la suspensión inmediata del tratamiento.

**Metabolismo lipídico:** Puede producir aumento plasmático de colesterol y triglicéridos, que deben ser monitorizados durante el tratamiento. Se debe suspender el tratamiento en hipertrigliceridemias no controladas debido al riesgo de pancreatitis.

**Función tiroidea:** Se han observado alteraciones en las pruebas de función tiroidea, aunque siempre de forma reversible.

**Alteraciones hepato-biliares:** Si aparecen este tipo de trastornos, se debe disminuir la dosis o suspender el tratamiento con alitretinoína.

**Alteraciones gastrointestinales:** Si aparece diarrea severa se debe descartar la presencia de una enfermedad inflamatoria intestinal.

### Efectos Adversos Más Frecuentes

Cefalea (21%), Flushing (5.9%) y alteraciones de laboratorio, sobre todo aumento de triglicéridos (35.4%) o colesterol (27.8%), disminución de TSH (8.4%) y del T4 libre (10.5%). Estos efectos son dosis dependientes y corrigen con la suspensión del tratamiento o la disminución de la dosis.

### Bibliografía

1. Diepgen TL, Agner T, Aberer W, et al. Management of chronic hand eczema. Contact Dermatitis 2007;57:203-210
2. Meding B, Swanbeck G. Consequences of having hand eczema. Contact Dermatitis 1990;23:6-14
3. Marks R. Practical Problems in Dermatology, 2nd ed. 1996

4. Thestrup-Pedersen K, Andersen KE, Menne T, et al. Treatment of hyperkeratotic dermatitis of the palms (eczema keratoticum) with oral acitretin. A single-blind placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol* 2001;81:353-355
5. Van Coevorden AM, Coenraads PJ, Svensson A, et al. Overview of studies of treatments for hand eczema - the EDEN hand eczema survey. *Br J Dermatol* 2004;151:446-451
6. Nagpal S, Chandraratna RAS. Recent developments in receptor-selective retinoids. *Curr Pharm Des.* 2000;6:919-931 [Abstract].
7. Kang S, Voorhees JJ. Topical retinoids. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* [CD-ROM]. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1999.
8. Geiger JM, Hommel L, Harms M and Saurat JH. Oral 13-cis retinoic acid is superior to 9-cis retinoic acid in sebosuppression in human beings. *J Am Acad Derm* 1996; 34:513-515
9. Ott F, Bollag W, Geiger JM. Oral 9-cis retinoic acid versus oral 13-cis retinoic acid in acne therapy. *Dermatology* 1996;193:124-126.
10. Maares J, Roos B, Kovacs P, et al. Influence of food on the pharmacokinetics of oral alitretinoin. ESCD 2008, Abstract PB.50
11. Weber C and Dumont E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 9-cis-retinoic acid in healthy men. *J Clin Pharmacol* 1997;37:566-574
12. Schmitt-Hoffmann AH, Roos B, Baumgaertner E, et al. Alitretinoin (9-cis retinoic acid): pharmacokinetic interactions between alitretinoin, ketoconazole, simvastatin and cyclosporine A. EADV 2007, Abstract 286
13. Maares J, Roos B, Weidekamm W, et al. Influence of alitretinoin on pharmacokinetics of an oral contraceptive. ESCD 2008, Abstract PB.51
14. Schmitt-Hoffmann AH, Meyer I, Weidekamm E, et al. Alitretinoin (BAL4079, 9-cis retinoic acid): low levels in seminal fluid after repeated oral dosing. AAD 2007, Abstract 341
15. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Br J Dermatol* 2008;158:808-17
16. Coenraads PJ, van der Walle H, Thestrup-Pedersen T, et al. Construction and validation of a photographic guide for assessing severity of chronic hand dermatitis. *Br J Dermatol* 2005;152:296-301

# Kathon CG® (Combinación de Clormetilisotiazolona y Metilsotiazolinona) Continúa Siendo un Frecuente Alérgeno Responsable de Eczema de Contacto

GIMÉNEZ ARNAU AM<sup>1</sup>, UTER W<sup>2</sup>, PUJOL VALLVERDÚ RM<sup>1</sup>

*1Servicio de Dermatología, Hospital del Mar. IMAS. Universitat Autònoma de Barcelona.*

*España. 2Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology. University Erlangen-Nürnberg. Erlangen, Germany*

## RESUMEN

**Antecedentes:** Las isotiazolinonas son compuestos heterocíclicos que se emplean como biocidas en procedimientos industriales y productos empleados para la higiene personal. La combinación de metilsotiazolinona (MIT) y clormetilisotiazolinona (MCI) conocida como Kathon CG es una mezcla 3:1 de ambos biocidas. Se sabe que MIT tiene acción neurotóxica y que la combinación MCI/MIT tiene capacidad sensibilizante. El "European Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers" establece que la máxima concentración segura en un producto cosmético acabado es del 0.01%. A pesar de ello, la combinación MCI/MIT continúa siendo uno de los alérgenos de contacto más prevalentes. La "European Surveillance System of Contact Dermatitis" reportó una prevalencia en el año 2004 de epicutáneas positivas por MCI/MIT del 2.22%. **Objetivo:** Conocer la prevalencia, las características poblacionales y las fuentes de exposición de los pacientes con eczema de contacto por MCI/MIT. **Material y métodos:** Pacientes que fueron estudiados por eczema de contacto en el Hospital del Mar, Barcelona desde enero del 2004 hasta diciembre del 2007. Las pruebas epicutáneas fueron realizadas de acuerdo con las recomendaciones de la "European Society of Contact Dermatitis" y del "Environmental Contact Dermatitis Research Group". Los datos fueron recogidos en la versión en español del programa informático WinAlldat siguiendo las recomendaciones de la "European Surveillance of Contact Allergies". **Resultados:** De los 1.522 parchados, 53 paciente (3.4%) mostraban una epicutánea positiva para MCI/MIT observándose una evolución de la prevalencia anual del 4.99%, 3.66%, 3.88% al 1.86%; 2004 al 2007. El índice MOHALFA mostraba que el 24.53% de los pacientes eran hombres, 18.87% con relevancia profesional, 13.21% eran atópicos, un 20.75% sufrían de eczema de manos, 5.66% de eczema de piernas, 5.66% de eczema de cara y un 60.38% tenía por lo menos 40 años de edad. El eczema de contacto alérgico fue el diagnóstico más frecuente. Las principales fuentes de exposición eran los cosméticos y los productos de limpieza. Alérgenos positivos de forma concomitante como metales, conservantes y fragancias eran frecuentes entre las mujeres. **Conclusión:** Evitar la exposición a las isotiazolinonas continua siendo un reto dado que es un biocida empleado habitualmente.

**Palabras clave:** Alergia, eccema, eczema, eccema de contacto, Kathon, clormetilisotiazolinona, metilsotiazolinona,

## ABSTRACT

**Background:** Isothiazolinones are heterocyclic compounds used as biocides in industrial procedures and personal care products. The combination of methylisothiazolinone (MIT) and chloromethylisothiazolinone (MCI) known as Kathon CG is a 3:1 mixture. Neurotoxic MIT effects and MCI/MIT sensitizing properties are well known. The "European Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers" considered safe a maximum concentration of 0.01% in finished cosmetic products. In spite of MCI/MIT is still one of the most common contact allergens. The European Surveillance System of Contact Dermatitis reported a prevalence of positive MCI/MIT patch

test of 2.22% during the 2004 year. **Aim:** To know the prevalence, the population characteristics and the source of exposure of MCI/MIT in contact dermatitis. **Material and methods:** Patients who attended the contact dermatitis clinic at the Hospital del Mar, Barcelona (Spain) since January 2004 until December 2007. Standard patch testing was done following the recommendations of the European Society of Contact Dermatitis and the Environmental Contact Dermatitis Research Group. Data were recorded in the Spanish version of WinAlldat software and analyzed following the European Surveillance of Contact Allergies protocol. **Results:** From 1522 tested patients 53 (3.4%) showed a positive MCI/MIT patch test showing a decreasing prevalence each year (4.99%, 3.66%, 3.88% and 1.86%; 2004 to 2007). The MOHALFA index showed; 24.53% males, 18.87% occupational, 13.21% atopy, 20.75% hand dermatitis, 5.66% leg dermatitis, 5.66% face dermatitis and 60.38% at least 40 years. Allergic contact dermatitis was the most frequent diagnosis. Main sources of exposure were cosmetics and cleaning agents. Concomitant allergens as metal, preservatives and fragrances were common in females. **Conclusion:** To avoid isothiazolinone exposure continues to be a challenge. It is still a biocide used in common products.

### Introducción

Las isotiazolinonas son compuestos heterocíclicos que se emplean como biocidas (Fig.1). Se conocen cinco compuestos que se emplean en cantidades significativas: metilisotiazolinona (MIT,MI), clorometilisotiazolinona (CMIT,CMI,MCI), benzoisotiazolinona (BIT), octilisotiazolinona (OIT,OI), diclorooctilisotiazolinona (DCOIT,DCOI) y butilbenzoisotiazolinona (BBIT).

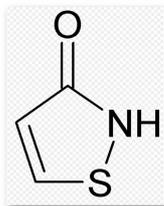


Figura 1. Fórmula estructural general de las isotiazolinonas.

Las propiedades antimicrobianas de las isotiazolinonas se emplean para controlar el crecimiento de las bacterias, de los hongos y también de las algas en los sistemas de enfriamiento del agua, en los tanques de almacenamiento de fuel, en los sistemas de agua empleados en la industria del papel, en los sistemas de extracción de aceites, en la conservación de la madera y en los agentes que evitan el acumulo de detritus y suciedad. Las isotiazolinonas se incluyen en una amplia gama de productos para el cuidado personal como son cosméticos, jabones y productos para el cuidado del pelo. También se incluyen en pinturas al agua. Las combinaciones más frecuentes de isotiazolinonas son MIT con CMIT o MIT con BIT.<sup>1</sup>

El Kathon CG® es una mezcla 3:1 de MIT (1.125%) y MCI (0,375%) con nitrato de magnesio y

cloruro de magnesio como estabilizador (23%) y agua (75%). Mediante "Human Repeat Insult Patch Test" (RIPT) no se observaba inducción de sensibilización a concentraciones de 10,6 o 5 ppm (ppm = partes por millón) (n=1.121) o a 15 ppm. El índice MCI/MIT se ha demostrado alterado en el 29% de los productos "rinse off" es decir que se aclaran con agua y en el 73% de los cosméticos "leave on" es decir que no se aclaran. Se sugirió que una reacción química del grupo cetona de las isotiazolinonas con otros ingredientes de los productos cosméticos puede distorsionar el índice CMI/MI del Kathon CG.<sup>3</sup> Por esta razón algunos investigadores recomendarían concentraciones permitidas en estos productos no superiores a 10 ppm. La metilcloroisotiazolinona o MCI es un sensibilizante significativamente más potente que MIT y BIT.<sup>4</sup>

MCI/MI fue incluida como alérgeno de la serie estándar, por los miembros del European Environmental Contact Dermatitis Research Group, en la década de 1980s a una concentración de 100 ppm. En aquella época, se describió una prevalencia de epicutáneas positivas por MCI/MI entre el 0.4 y el 8.4% según las series.<sup>5</sup> Recientemente, la "European Surveillance System of Contact Dermatitis" (ESSCA) describió una prevalencia de epicutáneas positivas por MCI/MI del 2.22% durante el año 2004.<sup>6</sup> Formaldehído y MCI/MI mostraban de los más altos índices de positividad situándose en un 2% en el Reino Unido (2004-5).<sup>7</sup> Los índices de reacción positiva por MCI eran del 3.4% (1998-2004) en Tel Aviv.<sup>8</sup>

La actual prueba epicutánea conteniendo MCI/MI a 100 ppm muestra una gran concordancia de resultados positivos si se compara el alérgeno suministrado por diferentes proveedores<sup>9</sup> y una gran

persistencia de reacciones positivas a lo largo de los años <sup>10</sup>. Algunos investigadores como el equipo de Magnus Bruze (Malmö, Suecia) sugieren que la concentración de MCI/MI en la epicutánea debiera ser de 200 ppm para evitar resultados falsamente negativos. La combinación de MCI/MI como biocida se emplea muy ampliamente. De hecho, en una revisión reciente se pudo objetivar que hasta un total de 6.000 productos del mercado Suizo contenían MCI/MI como biocida.<sup>11</sup>

La prevalencia de pruebas epicutáneas positivas por MCI/MI en el servicio de Dermatología del Hospital del Mar, IMAS de Barcelona de los años 2004-2006 fue del 4.25%, esto era el doble respecto a la prevalencia reportada por ESSCA para el año 2004 que era del 2.2%. Por esta razón decidimos profundizar en el análisis de las características demográficas y clínicas así como, en las fuentes de exposición y la relevancia de la positividad de las pruebas en nuestros pacientes, entre los años 2004-2007.

**Material y Métodos**

**Sujetos a estudio.**

Pacientes que fueron visitados o atendidos en la consulta monográfica de eczema de contacto del Hospital del Mar, IMAS de Barcelona desde enero del año 2004 a diciembre del año 2007. Estos pacientes fueron estudiados mediante pruebas epicutáneas de acuerdo con las recomendaciones del “European

Environmental Contact Dermatitis Research Group” y la “European Society of Contact Dermatitis”.

**Alergeno**

MCI/MI a 100 ppm en agua fue suministrado por Almirall-Hermal ®

**Base de datos y análisis estadístico**

Los datos fueron registrados en la versión española del sistema informático multiligual “WinAlldat/ESSCA” ([www.essca-dc.org](http://www.essca-dc.org)). El análisis de los datos fue realizado siguiendo los protocolos del sistema informático de análisis estadístico SAS (ver.9.1.,SAS Institute, CAry,NC).<sup>1</sup>

**Resultados**

De los 1.522 pacientes estudiados 53 (3.4%) mostraban una epicutánea positiva frente MCI/MI. Se calculó el índice MOHALFA (Fig.2), la prevalencia de epicutáneas positivas por MCI/MI anual (Fig.3) así como la prevalencia de reacciones positivas subdivididas en débil, moderada y severa (Fig.4). La relación de género era de 40 mujeres / 13 hombres y la localización primaria más habitualmente afecta por eczema en los pacientes con MCI/MI positiva era el tronco. El porcentaje de pacientes con dermatitis atópica no difería del porcentaje observado cuando se hace el cálculo de la positividad frente cualquier alérgeno de la serie estándar.

**MCI/ MI (Kathon CG)  
Índice MOHALFA  
Hospital del Mar, IMAS 2004-2007**

- De 1.523 pacientes estudiados mediante epicutánea,
- 53 pacientes eran MCI/MI positivos



Figura 2. Índice MOHALFA de los 53 pacientes que mostraron una epicutánea positiva frente MCI/MI.

## Año de parcheo, MCI/ MI

Año de parcheo	MCI/MI negativa 0	MCI/MI positiva 1	Total
2004	324 95.01	17 4.99	341
2005	369 96.34	14 3.66	383
2006	347 96.12	14 3.88	361
2007	429 98.17	8 1.83	437
<b>Total</b>	<b>1469</b>	<b>53</b>	<b>1522</b>

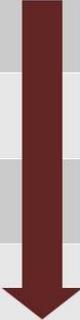


Figura 3. Prevalencia de pacientes con epicutánea por MCI/MI positiva durante los años 2004, 2005, 2006 y 2007.

## Reacción MCI/ MI positivas Clasificación por intensidad

Año de parcheo	Neg	+	++	+++	Total
2004	324 95.01	0 95.01	10 2.93	7 2.05	341
2005	369 96.34	4 1.04	4 1.04	6 1.57	383
2006	347 96.12	3 0.83	7 1.94	4 1.11	361
2007	429 98.17	0 0.00	5 1.14	3 0.69	437
<b>Total</b>	<b>1469</b>	<b>7</b>	<b>26</b>	<b>20</b>	<b>1522</b>

Figura 4. Prevalencia de pacientes con epicutánea por MCI/MI positiva durante los años 2004, 2005, 2006 y 2007. Clasificación porcentual de los pacientes que mostraban una reacción leve, moderada o severa.

El diagnóstico primario más reportado en los pacientes que mostraban una epicutánea positiva frente MCI/MI era del de eczema de contacto alérgico (Fig.5).

No obstante se observaron algunas

presentaciones clínicas infrecuentes como por ejemplo, cuadros eczematosos crónicos y recurrentes que patológicamente se caracterizan por un infiltrado linfocitario atípico. Esto es un eczema de contacto linfomatoide.

Primer diagnóstico	Número de casos	Porcentaje %
<b>Eczema de contacto alérgico</b>	<b>46</b>	<b>86,79</b>
<b>Urticaria</b>	<b>2</b>	<b>3,77</b>
<b>Otro diagnóstico</b>	<b>2</b>	<b>3,77</b>
<b>Dermatitis atópica</b>	<b>1</b>	<b>1,89</b>
<b>Dermatitis de estasis</b>	<b>1</b>	<b>1,89</b>
<b>Liquen plano</b>	<b>1</b>	<b>1,89</b>

Segundo diagnóstico	Número de casos	Porcentaje %
<b>Eczema de contacto alérgico</b>	<b>5</b>	<b>9,3</b>
<b>Otro diagnóstico</b>	<b>1</b>	<b>1,89</b>
<b>Psoriasis</b>	<b>1</b>	<b>1,89</b>
<b>Dermatitis atópica</b>	<b>1</b>	<b>1,89</b>

**14** pacientes mostraron generalización del eczema, **26,42 %**

Figura 5. Distribución porcentual del diagnóstico principal y secundario de los pacientes con epicutánea por MCI/MI positiva

Así, tuvimos la oportunidad de estudiar dos pacientes con un diagnóstico de presunción de linfoma cutáneo de células T de los que incluso uno de los casos mostraba un reordenamiento monoclonal de

TCR que tras la detección de su alergia por contacto al Kathon CG y evitando la exposición al mismo dejaron de sufrir la clínica cutánea. (Fig.6)

### Eczema de contacto linfomatoide por MCI/MI



Figura 6. Pacientes con eczema de contacto linfomatoide provocada por MCI/MI.

De los 53 pacientes con epicutáneas positivas inducidas por MCI/MI, 34 pacientes (10 mujeres / 9 hombres) mostraban una reacción positiva frente más de un alérgeno y 19 tenían exclusivamente sensibilización frente MCI/MI. Los alérgenos concomitantes que con más frecuencia se detectaban eran el sulfato de níquel, el cloruro de cobalto y el formaldehído. Entre las mujeres sensibilizadas a MCI/MI se observaba una concomitante positividad con la mezcla de fragancias, el Bálsamo del Perú y la p-fenilendiamina sin embargo entre los hombres, eran las mezcla de tiuram y de carbas los alérgenos que concomitantemente se mostraban.

Un 18.87% de los casos tenían una relevancia presente o pasada profesional, habiéndose expuesto a MCI/MI en el entorno laboral. Los trabajadores implicados estaban vinculados al mundo de la arquitectura, la pintura, el mantenimiento de maquinas, la industria textil o la sanidad, principalmente enfermeras.

La fuente de exposición al MCI/MI más frecuente en los casos de eczema de contacto estudiados eran los productos de higiene personal y cosmética que no se aclaran y que quedan depositados sobre la piel, productos de higiene personal que se aclaran y también productos de limpieza.

### Discusión

El estudio de los porcentajes anuales de pacientes estudiados en nuestro Servicio que mostraban una reacción positiva frente MCI/MI muestra un descenso del porcentaje de reacciones positivas. En el año 2007 el porcentaje del 1,83% era significativamente inferior al observado en el año 2004 en el que un 4.99% de los pacientes mostraban una epicutánea positiva por MCI/MI. No obstante entre enero y el 30 de junio del año 2008 un total de 8 nuevos pacientes con reacción positiva a MCI/MI fueron identificados lo que hizo suponer que la prevalencia de pacientes MCI/MI positivos sería superior en el año 2008. Finalizado el periodo de parcheo del año 2008, la aproximación inicial a la prevalencia de epicutáneas por MCI/MI positivas en nuestra serie es de 14 casos por 462 pacientes parchados lo que significa un 2,6% de reacciones positivas. Esta cifra es prácticamente equivalente a las prevalencias mencionadas antes y reportadas en el Reino Unido, Tel Aviv y por ESSCA. Sin embargo, en

una análisis reciente realizado por el "ESSCA Writing Group" se objetivaba que durante los años 2005-2006 la prevalencia global de positividad frente MCI/MI era del 4.1% en los centros del Sur de Europa que incluían (Barcelona, Nápoles, Padua, Padua pediatría y Pordenone). Se trata de una prevalencia significativamente superior respecto a prevalencias detectadas del 2.1% de los centros del oeste, 2.7% de los centros de Europa central y del 2.1% de los centros del noreste de Europa que integran este grupo.<sup>12</sup> Este hecho sugiere que en el sur de Europa la exposición a la combinación de MCI/MI has ido y es aún frecuente.

De los 1.522 pacientes estudiados mediante epicutáneas durante estos cuatro años, 53 (3.4%) de nuestros pacientes mostraron una reacción positiva frente MCI/MI. Si bien la mayoría de estos pacientes mostraban una clínica de eczema de contacto alérgico, excepcionalmente cuadros de eczema generalizado con un infiltrado linfocitario atípico hacen que el eczema de contacto linfomatoide haya de ser considerado en el diagnóstico diferencial del linfoma cutáneo de células T o la parapsoriasis en placas.

La fuente de exposición a MCI/MI continúa siendo muy amplia dado su extendido empleo como biocida en la industria o como integrante de productos vinculados a la higiene personal de cualquier gama tanto de gran como de seleccionado consumo. Para el paciente alérgico a las isotiazolinonas evitar la exposición a las mismas es hoy por hoy un reto.

Un 18.87% de los casos estudiados durante estos años en nuestro Servicio tenían una relevancia presente o pasada profesional. Un porcentaje inferior al reportado por Cabrera Hernández y cols.<sup>13</sup> quienes de 110 pacientes estudiados con una reacción positiva provocada por Kathon CG® 32 (29,09%) tenían un origen laboral cierto y 13 (11.81%) lo tenían dudoso, de ellos el 46.6% eran hombres. Este hecho refleja simplemente un sesgo poblacional dado que los pacientes estudiados por Cabrera Hernández y cols. Eran referidos a un Servicio que aglutina mayoritariamente casos de origen laboral. Este hecho no es comparable con las características de la población que estudiamos en nuestro Servicio de Dermatología.

La mayoría de los pacientes que mostraban sensibilización frente MCI/MI mostraban también otras sensibilizaciones concomitantes especialmente sulfato de níquel, cloruro de cobalto y formaldehído. Entre las mujeres se detectaban otros alérgenos vinculados a

productos de higiene personal i.e fragancias o bálsamo del Perú. No así los hombres quienes mostraban alérgenos de la goma como el tiuram o las carbas de forma concomitante, moléculas vinculados especialmente al entorno laboral.

Es un hecho conocido que la exposición masiva a las isotiazolinonas puede ser responsable de un accidente irritativo agudo que facilite la sensibilización posterior. En principio, los pacientes alérgicos a la MCI/MI no muestran reacciones cruzadas con otras isotiazolinonas.<sup>14,15</sup> Se sabe que no sólo son fuente de sensibilización por contacto MIC o con MI. Así por ejemplo, sensibilizantes más débiles como BIT se han demostrado responsables de eczema de contacto alérgico como integrantes por ejemplo, de los guantes de polivinilo.<sup>16,17</sup>

Las isotiazolinonas son biocidas de gran eficacia ampliamente distribuidos tanto en la industria como en los productos de higiene personal. Por el momento no se han podido sustituir con seguridad. Continua siendo un reto la investigación acerca de la seguridad y la capacidad sensibilizante de los conservantes actuales en búsqueda de nuevas sustancias eficaces pero más inocuas para garantizar la seguridad de los productos de gran consumo.

### Bibliografía

1. Uter W, Schnuch A, Gefeller O. Guidelines for descriptive presentation and statistical analysis of contact allergy data. *Contact Dermatitis* 2004;51:47-56
2. Cardin CW, Weaver JE, Bailey PT. Dose-response assessments of Kathon biocide.(II).Threshold prophetic patch testing. *Contact Dermatitis* 1986; 15: 10-6
3. Rastogi SC. Kathon CG and cosmetic products. *Contact Dermatitis* 1990; 22: 155-160
4. Basketter DA, Rodford R, Kimber I, Smith I, Wahlberg JE. Skin sensitization risk assessment: a comparative evaluation of 3 isothiazolinone biocides. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 150-154
5. Hasson A, Guimaraens D, Conde-Salazar L. Patch test sensitivity to the preservative Kathon CG in Spain. *Contact Dermatitis* 1990; 22:257-261
6. The European Surveillance System of Contact Allergies (ESSCA): results of patch testing the standard series, 2004. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 174-181
7. Jong CT, Statham BN, Green CM, King CM, Gawkrödger DJ, Sansom JE, English JS, Wilkinson SM, Omerod AD, Chowdhury MM. Contact sensitivity to preservatives in the UK, 2004-2005:results of multicentre study. *Contact Dermatitis* 2007;57:165-168
8. Lazarov A. European Standard Series patch test results from contact dermatitis clinic in Israel during the 7-year period from 1998 to 2004. *Contact Dermatitis* 2006; 55:73-76
9. Lazarov A, David M, Abraham D, Trattner A. Comparison of reactivity to allergens using the TRUE Test and IQ chamber system. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 140-145
10. Carlsen BC, Menné T, Johansen JD. 20 years of standard patch testing in an eczema population with focus on patients with multiple contact allergies. *Contact Dermatitis* 2007; 57:76-83
11. Reinhard E, Waeber R, Niederer M, Maurer T, Maly P, Scherer S. Preservation of products with MCI/MI in Switzerland. *Contact Dermatitis* 2001;45:257-64
12. The European Standard Series in 10 European Countries, 2005/2006 - Results of the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA). The ESSCA writing group. Submitted.
13. Cabrera Fernández E, Moreno Manzano G, Barchino Ortiz L, Pérez García V, Heras Mendaza F, Conde Salazar L. Isotiazolinonas: importancia en el desarrollo de dermatitis de contacto profesional. *Med segur trab* 2007; 58:
14. Muhn C, Sasseville D. Occupational allergic contact dermatitis from 1,2-benzisothiazolin-3-one without cross-sensitization to other isothiazolinones. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 230-1
15. Isaksson M, Bruze M, Grugverger B. Cross-reactivity between methylchlorisothiazolinone /methylisothiazolinone, methylisothiazolinone, and other isothiazolinones in workers at a plant producing binders for paints and glues. *Contact Dermatitis* 2008; 58:60-61
16. Aalto-Korte K, Alanko K, Henriks-Eckerman ML, Jolanki R. Antimicrobial allergy from polyvinyl chloride gloves. *Arch Dermatol* 2006; 142:1326-1330
17. Aalto-Korte K, Ackermann L, Henriks-Eckerman ML, Välimaa J, Rinikka-Railo H, Leppänen E, Jolanki R. 1,2-benzisothiazolin-3-one in disposable polyvinyl chloride gloves for medical use. *Contact Dermatitis* 2007;57:365-370

# Utilidad Real de la Batería Estándar

ARMARIO HITAJC, FERNÁNDEZ-VOZMEDIANO JM

*Servicio Dermatología. Hospital Universitario Puerto Real.*

## RESUMEN

**Introducción:** En la realización de las pruebas epicutáneas la batería más utilizada es la serie estándar, que debe ser una lista dinámica y estar sujeta a modificaciones epidemiológicas. **Material y Método:** Estudio epidemiológico retrospectivo entre 2000-2006. Se incluyeron 1099 pacientes con sospecha de dermatitis de contacto alérgica. Se realizaron pruebas epicutáneas con la batería estándar del GEIDC, con alérgenos de Chemotechnique® aplicados en Finn Chamber® con lecturas a 48 y 96 horas. **Resultados:** Encontramos respuesta positiva en 557 (50,68%) pacientes (396 mujeres y 161 hombres). Las localizaciones más frecuentes fueron manos (57%), generalizada (15%) y cara (8%). Las profesiones más habituales eran ama de casa (38%), estudiante (12%) y construcción (11%). Los alérgenos más prevalentes fueron níquel (59,43%), paladio (24,78%), cobalto (18,31%), cromo (14,72%) y mezcla de fragancias (12,75%). Observamos una serie de alérgenos bastante frecuentes (5-10%): bálsamo del Perú, Khaton CG, thiomersal y mercurio; otros de moderada frecuencia (5-3%): mezcla de tiuram, parafenilendiamina, PTBP, mezcla de carba y euxyl K-400; otro grupo poco frecuente (1-3%): formaldehído, alcoholes de lana, budesonida, colofonia, IPPD, neomicina, lactosas, quaternium, etilendiamina, mercaptobenzotiazol, mezcla de mercapto y benzocaína; por último un grupo muy poco frecuente (<1%): mezcla de parabenos (0.54%), clioquinol (0.36%) y tixocortol (0.36%). Encontramos relevancia positiva en el 55,59% de los casos. **Conclusiones:** Se debería definir una batería estándar formada por los alérgenos responsables de la mayor parte de las sensibilizaciones para el uso habitual del dermatólogo no especializado en Dermatología de contacto. Es necesario valorar la utilidad de la permanencia en la actual batería estándar de mezcla de parabenos, clioquinol y tixocortol.

**Palabras clave:** Dermatitis de contacto alérgica, batería estándar, parabenos, clioquinol, tixocortol.

## ABSTRACT

**Introduction:** The most widely used battery in patch tests is the standard battery, composed by the most frequent allergens. This standard series should be a dynamic list subject to epidemiologic modifications. **Methods:** retrospective epidemiological study from year 2000 to 2006. 1099 patients with suspect of allergic contact dermatitis were under study. Epicutaneous tests were carried out with the standard GEIDC battery, with Chemotechnique® allergens applied on Finn Chamber®, check after 48 and 96 hours. **Results:** a positive response was found in 557 (50,68%) patients (396 women and 161 men). The most frequent locations were hands (57%), generalized (15%) and face (8%). The most common occupations were housewife (38%), student (12%) and building (11%). The most prevalent allergens were nickel (59,43%), palladium (24,78%), cobalt (18,31%), chrome (14,72%) and mixture of fragrances (12,75%). Some other quite frequent allergens were noticed (5-10%): balsam of Peru, Khaton CG, thiomersal and mercury; other with moderate frequency (5-3%): thiuram mixture, paraphenylendiamine, PTBP, carba mixture and euxyl K-400; other group with lower frequency (1-3%): formaldehyde, wool alcohols, budesonide, colophony, IPPD, neomycin, lactoses, quaternium, ethylendiamine, mercaptobenzotiazol, mercapto mixture and benzocaine; last a very rare group (<1%): mixture of parabens (0.54%), clioquinol (0.36%) and tixocortol (0.36%). We found positive relevance in 55.59% of cases. **Conclusions:** We think a standard battery formed by the allergens responsible for most of the sensitizations should be defined to be available for the dermatologist not specialised in contact dermatitis. It is necessary to assess the usefulness and permanence of the current standard battery with mixture of parabens, clioquinol and tixocortol.

**Key words:** Allergic contact dermatitis, standard battery, parabens, clioquinol, tixocortol.

### Introducción

Las pruebas epicutáneas son el método de exploración dermatológica que nos permite diferenciar entre la dermatitis de contacto alérgica e irritativa. Su objetivo es detectar aquellos alérgenos que son responsables de la aparición de lesiones de eczema en pacientes previamente sensibilizados. De manera rutinaria, es habitual utilizar una serie estándar compuesta por los alérgenos más frecuentes, según variables epidemiológicas concretas. Por tanto, la serie estándar es una lista dinámica sujeta a modificaciones cuando se requieran<sup>1</sup>.

En la actualidad existen varias series estándar recomendadas, que incluyen la ICDRG (*Internacional Contact Dermatitis Research Group*) y la del EECDRG (*European Environmental Contact Dermatitis Research Group*). No obstante, en general, los grupos de investigación de cada país desarrollan su propia batería estándar, y existe una específica para España desarrollada por el GEIDC (**Tabla 1**). Este trabajo pretende determinar la utilidad actual de esta batería en el diagnóstico de la dermatitis alérgica de contacto en nuestra área de referencia.

**Tabla 1. Batería estándar del GEIDC (Actualización 2003)**

1. Sulfato de níquel 5% vas.
2. Alcoholes de lana 30% vas.
3. Sulfato de neomicina 20% vas.
4. Dicromato potásico 0.5% vas.
5. Caínas mix 5% vas.
6. Fragancias mix 8% vas.
7. Colofonia 20% vas.
8. Resina epoxi 1% vas.
9. Clioquinol. Mezcla quinoleínas 5% vas.
10. Bálsamo del Perú 25% vas.
11. Diclorhidrato de etilendiamina 1% vas.
12. Cloruro de cobalto 1% vas.
13. Resina de p-tert-butifenol formaldehído 1% vas.
14. Parabenos mix 16% vas.
15. 1,3- difenil guanidina, bis (dietilditiocarbamato) de zinc, bis (dibutilditiocarbamato) de zinc 3% vas.
16. Fenilisopropil-p-fenilendiamina (IPPD) 0.1% vas.
17. Kathon CG 100 ppm. aq.
18. Quaternium-15 1% vas.
19. Mercaptobenzotiazol 2% vas.
20. p-fenilendiamina 1% vas.
21. Formaldehído 1% aq.
22. Mercapto mix 2% vas.
23. Tiomersal 0.1% vas.
24. Tiuram mix 1% vas.
25. Mercurio 0.5% vas.
26. Lactosas sesquiterpénicas mix 1% vas.
27. Pivalato de tixocortol 1% vas.
28. Euxyl K-400 0.1% vas.
29. Budesonida 0.01% vas.

Tomado de: <http://www.softmed.es/GEIDC/bateria/index.htm>

## Material y Método

Hemos realizado un estudio epidemiológico retrospectivo en el periodo entre 2000 y 2006 ambos inclusive. Durante este periodo se estudiaron 1099 pacientes (391 hombres y 708 mujeres) con sospecha de dermatitis de contacto alérgica en la Unidad de Alergia Cutánea de nuestro Servicio de Dermatología. Se aplicaron pruebas epicutáneas a todos los pacientes utilizando la batería estándar del GEIDC (Grupo Español para Investigación de la Dermatitis de Contacto). Se usaron alergenicos de Chemotechnique® aplicados en Finn Chamber® sobre piel sana. Se realizaron las lecturas siguiendo las normas habituales del ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group), a las 48 y a las 96 horas. La relevancia de los resultados positivos fue establecida en relación con la historia clínica del paciente.

## Resultados

Durante el periodo del estudio, se realizaron pruebas epicutáneas a 1099 pacientes, de los cuales mostraron al menos una respuesta positiva 557 (50,68%). Este grupo estaba constituido por 396 mujeres (71%) y 161 hombres (29%) y tenía una edad media de  $37,35 \pm 1,12$  años. La localización más frecuente de las lesiones fueron las manos (57%), seguidas distribución generalizada (15%), pies (7%) y cara (8%) (**Tabla 2**). La ocupación más frecuente fue ama de casa (38%), seguida a distancia por estudiante (12%), construcción (11%), hostelería (7%) y oficinista (5%) (**Tabla 3**).

**Tabla 2. Distribución de localizaciones**

1. Manos	56.78%
2. Generalizada	14.75%
3. Cara	7.70%
4. Pies	6.78%
5. Miembros superiores	5.09%
6. Tronco	5.09%
7. Miembros inferiores	3.39%
8. Genitales	0.39%

Los alergenicos **más frecuentes** fueron sulfato de níquel (59,43%), dicloruro de paladio (24,78%), cloruro de cobalto (18,31%), dicromato potásico (14,72%) y mezcla de fragancias (12,75%). Estos cinco alergenicos son los únicos que alcanzan un porcentaje de positividad mayor del 10%. A continuación podemos diferenciar un grupo de alergenicos **bastante frecuentes (5-10%)** que incluyen bálsamo del Perú, khaton CG, thiomersal y mercurio; uno alergenico **moderadamente frecuentes (5-3%)** formado por mezcla de tiuram, parafenilendiamina, PTBP, mezcla de carba y euxyl K-400; y un grupo de alergenicos **poco frecuentes (1-3%)** como serían formaldehído, alcoholes de lana, budesonida, colofonia, IPPD, sulfato de neomicina, lactosas, quaternium, etilendiamina, mercaptobenzotiazol, mezcla de mercapto y benzocaína. Tiene especial interés la presencia de 3 alergenicos cuya frecuencia de pruebas positivas es <1%, mezcla de parabenos (0.54%), clioquinol (0.36%) y tixocortol (0.36%) (**Tabla 4**).

En general, encontramos relevancia positiva en el 55,59% de las pruebas positivas, sin embargo, estas cifras varían cuando las valoramos en función de los diversos grupos que hemos establecido. Para los alergenicos **muy frecuentes** es del 68,23%, para los **bastante frecuentes** del 24,84%, para los **moderadamente frecuentes** del 67,41%, para los **poco frecuentes** del 20,18% y para los de **frecuencia <1%** no encontramos relevancia en ninguno de los casos. La elevada relevancia en el grupo de los alergenicos moderadamente frecuentes se debe a la presencia en este grupo de alergenicos directamente relacionados con determinadas actividades laborales (compuestos de las gomas, tintes capilares y zapatería) y que por tanto elevan la cifra de relevancia sobre los otros grupos.

## Discusión

Centraremos la discusión en los alergenicos menos frecuentes, mezcla de parabenos, clioquinol y tixocortol, y en si estaría indicada su permanencia en la batería estándar del GEIDC.

**Tabla 3. Distribución de profesiones en nuestro estudio**

1. Ama de casa	37.59%	17. Química	0.44%
2. Estudiante	11.89%	18. Mecánica	0.44%
3. Construcción	10.71%	19. Seguridad	0.44%
4. Hostelería	7.04%	20. Textil	0.29%
5. Oficina y admns.	5.28%	21. Imagen y sonido	0.29%
6. Comercio	4.25%	22. Carpintería	0.14%
7. Metalurgia	3.08%	23. Gasolinera	0.14%
8. Sanitario	3.08%	24. Artesanía	0.14%
9. Alimentación	2.64%	25. Basura	0.14%
10. Enseñanza	2.49%	26. Informática	0.14%
11. Agricultura	2.34%	27. Policía	0.14%
12. Peluquería	2.34%	28. Traducción	0.14%
13. Electricidad	1.32%	29. Fontanería	0.14%
14. Transporte	1.17%	30. Tabaquera	0.14%
15. Floristería	0.73%	31. Marino	0.14%
16. Pintura	0.58%		

**Tabla 4. Frecuencia de positividad a alergenicos en nuestro estudio**

✓ <b>Grupo muy frecuente:</b>		✓ <b>Grupo poco frecuente:</b>	
1. Sulfato de níquel	59.43%	15. Formaldehído	2.69%
2. Dicloruro de paladio	24.78%	16. Alcoholes de lana	2.69%
3. Cloruro de cobalto	18.31%	17. Colofonia	2.33%
4. Dicromato potásico	14.72%	18. Budesonida	2.15%
5. Fragancias mix	12.75%	19. IPPD	1.62%
		20. Sulfato neomicina	1.44%
✓ <b>Grupo bastante frecuente:</b>		21. Lactonas sesquiterpénicas	1.26%
6. Bálsamo del Perú	8.44%	22. Quaternium-15	1.08%
7. Kathon CG	8.08%	23. Etilendiamina	1.08%
8. Thiomersal	7.54%	24. Mercaptobenzotiazol	1.08%
9. Mercurio	5.03%	25. Resinas epoxi	1.08%
		26. Benzocaína	1.08%
✓ <b>Grupo moderadamente frecuente:</b>		✓ <b>Grupo muy poco frecuente:</b>	
10. Tiuram mix	4.85%	27. Parabenos mix	0.53%
11. Parafenilendiamina	4.31%	28. Clioquinol	0.36%
12. PTBP	3.59%	29. Tixocortol pivalato	0.36%
13. Euxyl K-400	3.23%		
14. Carba mix	3.23%		

### ✓ Mezcla de parabenos

Los parabenos son los conservantes más utilizados en las industrias cosmética, alimentaria y farmacéutica y por tanto, su fuente de sensibilización es múltiple. En España se ha descrito su sensibilización por el uso de gotas oculares en las que se contenían parabenos como conservantes<sup>2</sup>. Utilizados en combinación, los parabenos poseen un efecto sinérgico. Son frecuentes las reacciones cruzadas entre los ésteres que componen el grupo: metil, etil, propil y butil. La experiencia clínica parece indicar que la sensibilización a parabenos es baja en personas sanas, aumentando el riesgo en pacientes con dermatitis de estasis y úlceras de las piernas. Pueden aparecer reacciones cruzadas con otros compuestos como la benzocaína, parafenilendiamina y sulfonamidas.

La frecuencia de sensibilización a este grupo de compuestos es muy variada. Así, se ha descrito en el 0.8% de la población general en Singapur<sup>3</sup>, 1.4% en Nueva Delhi<sup>4</sup> y 1.5% en Alemania<sup>5</sup>. En 1990, la sensibilización a mezcla de parabenos se situaba en el 1.1% (0 – 9.3%), aunque existía una gran variabilidad en los resultados en función de los distintos centros<sup>6</sup>. Sin embargo, los estudios más recientes muestran una tendencia decreciente en la frecuencia de sensibilizaciones. En un estudio realizado en 2002 en Turquía, no se encontraron ni un solo caso de sensibilización a mezcla de parabenos<sup>7</sup>, y en Israel, en el período entre 1999-2004, la frecuencia de respuestas positivas a mezcla de parabenos fue del 0.5%<sup>8</sup>.

Nuestro índice de respuestas positivas a mezcla de parabenos fue del 0.54%, cifras similares a las publicadas en 2004 en España (0.44%)<sup>9</sup> y 2005 en Europa (0.6%)<sup>10</sup> y a los comunicados por el *European Surveillance System on Contact Allergies* (1.2% [0%-3.7%])<sup>11</sup>.

### ✓ Cloquinoxol

El cloquinoxol es una sustancia química con actividad antibacteriana y antifúngica. Suele estar contenida en cremas y pomadas, aunque también se puede administrar por vía oral. En casos de administración oral, puede dar lugar a una erupción generalizada. La reacción cruzada con clorquinoxol no es frecuente. Sin embargo, se han descrito reacciones a hidroxiquinoxoles halogenados en pacientes previamente sensibilizados a cloquinoxol. En la batería estándar se parchea al 5% en vaselina.

También se ha descrito dermatitis de contacto irritativa por cloquinoxol. En estos casos aparece una erupción reticular fina de color rojo oscuro a púrpura asociado con un grado leve a moderado de descamación. Las áreas afectadas presentan síntomas de ardor o prurito. La localización más frecuente son los pliegues de flexión, sobre todo cuello y axilas. Este proceso parece que se produce sólo en pacientes a los que se aplica gran cantidad de pomada o vendajes impregnados en cloquinoxol<sup>12</sup>.

La dermatitis de contacto a medicamentos tópicos es más frecuente en los pacientes con alteraciones cutáneas. Los alérgenos más frecuentes dependen de los hábitos de prescripción y de utilización en cada uno de los países o regiones, pero en general, los alérgenos más frecuentes son neomicina, proflavina y cloquinoxol. De todas maneras, aunque el cloquinoxol se asocia de forma relativamente frecuente en cremas tópicas antibióticas y de corticoterapia, su frecuencia de sensibilización es mucho menor a la de neomicina y proflavina, lo que sugiere que es un sensibilizante débil<sup>13</sup>.

La frecuencia de sensibilización a cloquinoxol varía entre los diversos trabajos publicados. En un estudio epidemiológico realizado en Singapur, se encontró un porcentaje de pruebas positivas a cloquinoxol del 2,6%, y los autores señalan que existía ya una disminución de la frecuencia de sensibilización a este alérgeno<sup>3</sup>. Hay que tener en cuenta que neomicina y cloquinoxol son los antibióticos tópicos más frecuentes en este país, lo que podría justificar la alta proporción de sensibilizaciones<sup>14</sup>. En un trabajo del mismo año realizado en Alemania, la frecuencia de respuestas positivas fue del 2.5% y muestra disminución progresiva de la incidencia<sup>5</sup>. Sin embargo, en un estudio más reciente realizado en Londres, la frecuencia de pruebas positivas a cloquinoxol es de 0,7%, cifra más similar a la que hemos encontrado en nuestra serie. Esta disminución en la sensibilización a cloquinoxol puede estar relacionada con los cambios en los hábitos de prescripción en nuestro medio<sup>15</sup> y así, en Nueva Delhi su prevalencia sigue siendo del 2.8%<sup>4</sup>, mientras en Turquía en 2002 era del 1.1%<sup>7</sup>.

Nuestro índice de respuestas positivas a cloquinoxol fue del 0.36%, similar al descrito en 2004 en España 0.31%<sup>9</sup>, algo menor que las publicadas en 2005 en Europa (0.8%)<sup>10</sup> y análogos a los comunicados por el *European Surveillance System on Contact Allergies* (0.3% [0%-0.4%])<sup>11</sup>.

### ✓ Tixocortol

El tixocortol es un corticoide que por su analogía química con otros, podría ser utilizado como marcador de la sensibilización a corticoides del grupo de la hidrocortisona. Sin embargo, este hecho está discutido y la alergia a corticoides se debería hacer en función de la clínica y la realización de pruebas epicutáneas con series especiales o dentro de la batería estándar si es que se encuentra un nuevo marcador más preciso.

La dermatitis de contacto a corticosteroides es poco frecuente. Los alérgenos más frecuentes son budesonida e hidrocortisona. El tixocortol ocupa el tercer lugar en frecuencia, aunque su capacidad de sensibilización es discutida, y aunque algunos autores defienden que es menor que el de los otros dos corticosteroides<sup>16</sup>, para otros autores sería superior a la de la hidrocortisona<sup>17</sup>. El 90,8% de los pacientes con algún tipo de sensibilización a corticoides tiene una respuesta positiva para tixocortol<sup>18</sup>, lo que sugiere que esta molécula es un magnífico marcador para detectar pacientes con dermatitis alérgica de contacto a corticoides, especialmente hidrocortisona<sup>19</sup>. En caso de encontrar respuesta positiva a tixocortol será necesario parchar con la batería de corticosteroides completa<sup>20</sup>.

El primer caso español de sensibilización aislada a tixocortol fue publicado en 1988<sup>21</sup>. Los primeros trabajos sobre sensibilización general a tixocortol en países europeos mostraron una frecuencia de pruebas positivas de 1.9%, aunque existían variaciones geográficas y mientras en Befast fue de 3.4%, en Barcelona era del 0.2%<sup>22</sup>, la cifra más baja del estudio. Este hecho podría poner de manifiesto una menor frecuencia de sensibilización a este fármaco en nuestro país. Varios años después se realizó un estudio similar en dos centros europeos, y se obtuvo una frecuencia de sensibilización a tixocortol de 1.63%<sup>23</sup>. En dos estudio reciente realizados en Estados Unidos la frecuencia de sensibilización en la población general fue del 2.9%<sup>24</sup> y 2%, resultados similares a los que se han comunicado en Europa<sup>25</sup>.

En el año 2000 y en función de los datos obtenidos hasta entonces se recomendó la introducción de tixocortol y budesonida en la serie estándar europea, en función de que no existía ningún corticoide en la serie europea y debido a que tixocortol era un buen marcador para dermatitis de contacto alérgica a hidrocortisona (1.0-4.4%) y budesonida para corticoides de clase B (1.0-1.5%)<sup>26</sup>. Sin embargo, en la

actualidad esta sensibilización parece estar disminuyendo. En 2001, la sensibilización a tixocortol en Alemania sobre población general se sitúa entre el 0.7-1.0%<sup>27</sup>, y en 2003 en Inglaterra se sitúa en el 1.5% (0.5-2.5%)<sup>28</sup>. En nuestra experiencia si bien la budesonida ha resultado ser un buen marcador de sensibilización con un índice de respuestas positivas en el 2.1% de nuestra población, la sensibilización a tixocortol es muy infrecuente (0.36%) y en general no se asocia a relevancia presente.

Nuestro índice de respuestas positivas a tixocortol fue 0.36%, superior a las descritas en 2004 en España 0.18%<sup>9</sup> y, sin embargo, menor que las publicadas en 2005 en Europa (1.3%)<sup>10</sup> y más parecidos a los comunicados por el *European Surveillance System on Contact Allergies* (1.1% [0.1%-0.8%])<sup>11</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta que todos estos alérgenos, los hábitos de prescripción y de utilización determinan la frecuencia de sensibilizaciones que observamos en la población general, lo que podría explicar la baja proporción de pruebas positivas que observamos en nuestra serie, en la que la budesonida si obtiene un mayor número de respuestas positivas.

**Tabla 5. Propuesta de batería estándar para el dermatólogo general**

1. Sulfato de níquel
2. Dicloruro de paladio
3. Cloruro de cobalto
4. Dicromato potásico
5. Fragancias mix
  
6. Bálsamo del Perú
7. Kathon CG
8. Thiomersal
9. Mercurio
10. Tiuram mix
11. Parafenilendiamina
12. PTBP
  
13. Euxyl K-400
14. Carba mix

### Conclusiones

En función de los resultados obtenidos en nuestro estudio, proponemos al GEIDC que se defina una batería estándar reducida, dirigida a los Dermatólogos generales, y que desde nuestro punto de vista debería incluir aquellos alérgenos responsables de la mayor parte de las sensibilizaciones (**Tabla 5**), dejando la actual batería estándar para uso exclusivo de las Unidades de Dermatitis de Contacto. Por otro lado, creemos que es necesario reunir los datos nacionales sobre los alérgenos de la batería estándar y en caso de confirmar el bajo índice de sensibilización de mezcla de parabenos, clioquinol y tixocortol, valorar la utilidad de su permanencia en la batería estándar.

### BIBLIOGRAFIA

- Serra Baldrich E, Giménez Camarasa JM. La serie estándar. En: Giménez Camarasa JM (ed). Dermatitis de Contacto. Aula Médica: Madrid, 1999:105-115.
- Vilaplana J, Romaguera C. Contact dermatitis from parabens used as preservatives in eyedrops. *Contact Dermatitis* 2000;43:248.
- Goh CL. Epidemiology of contact allergy in Singapore. *Int J Dermatol* 1988;27:308-311.
- Sharma VK, Sethuraman G, Garg T, Verma KK, Ramam M. Patch testing with the Indian standard series in New Delhi. *Contact Dermatitis* 2004;51:319-321.
- Gollhanusen R, Enders F, Przybilla B, Burg G, Ring J. Trends in allergic contact sensitization. *Contact Dermatitis* 1988;18:147-154.
- Menné T, Frosch PJ, Veien NK, Hannuksela M, Björkner B, Lachapelle JM, White IR, Vejlsgaard G, Schubert HJ, Andersen KE, Dooms-Goossens A, Shaw S, Wilkinson JD, Camarasa JG, Wahlberg JE, Brandrup F, Brandao FM, van der Walle HB, Agelini G, Thestrup-Pedersen K, Burrows D, Ducomb G, Tosti A. Contact sensitization to 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one and 2-methyl-4-isothiazolin-3-one (MCI/MI). *Contact Dermatitis* 1991;24:334-341.
- Akasya-Hillenbrand E, Özkaya-Bayazit E. Patch test results in 542 patients with suspected contact dermatitis in Turkey. *Contact Dermatitis* 2002;46:17-23.
- Zoller L, Bergman R, Weltfriend S. Preservatives sensitivity in Israel: a 10-year overview (1995-2004). *Contact Dermatitis* 2006;55:227-229.
- García Bravo B, Conde Salazar L, de la Cuadra J, Fernández Redondo V, Fernández Vozmediano JM, Guimaraens D, Manrique P, Miranda A, Ortiz de Frutos J, Piñeiro B, Rodríguez Serna M, Romaguera C, Sánchez Pedreño P, Sánchez Pérez J, Serra E, Vilaplana J. Estudio epidemiológico de la dermatitis alérgica de contacto en España (2001). *Actas Dermosifiliogr* 2004;95:14-24.
- Bruynzeel DP, Diepgen TL, Andersen KE, Brandao FM, Bruze M, Frosch PJ, Goossens A, Lahti A, Mahler V, Maibach HI, Menné T, Wilkinson JD on Behalf of the EECDRG. Monitoring the European standard series in 10 centres 1006-2000. *Contact Dermatitis* 2005;53:146-149.
- Uter W, Hegewald J, Aberer W, Ayala F, Bircher AJ, Brasch J, Coenraads PJ, Schuttelaar MLA, Elsner P, Fartasch M, Mahler V, Belloni Fortina A, Frosch PJ, Fuchs T, Johansen JD, Menné T, Jolanki R, Kręcisz B, Kiec-Swierczynska M, Larese F, Orton D, Peserico A, Rantanen T, Schnuch A. The European standard series in 9 European countries, 2002/2003 – First results of the European Surveillance System on Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis* 2005;53:136-145.
- Beck MH, Wilkinson SM. A distinctive irritant contact reaction to Vioform (clioquinol). *Contact Dermatitis* 1994;31:54-55.
- Goh CL, Med M. Contact sensitivity to topical medicaments. *Int J Dermatol* 1989;28:25-28.
- Goh CL. Contact sensitivity to topical antimicrobials. (I) Epidemiology in Singapore. *Contact Dermatitis* 1989;21:46-48.
- Morris SD, Rycroft RJG, White IR, Wakelin SH, McFadden JP. Comparative frequency of patch test reactions to topical antibiotics. *Br J Dermatol* 2002;146:1047-1051.
- Lepoittevin JP, Drieghe J, Dooms-Goossens A. Studies in patients with corticosteroids contact allergy. *Arch Dermatol* 1995;131:31-37.
- Hausen BM, Foussereau J. The sensitizing capacity of tixocortol pivalate. *Contact Dermatitis* 1988;18:63-64.
- Burden AD, Beck MH. Contact hypersensitivity to topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 1992;127:497-500.

19. Wilkinson SM, English JSC. Hydrocortisone sensitivity: a prospective study of the value of tixocortol pivalate and hydrocortisone acetate as patch test markers. *Contact Dermatitis* 1991;25:132-133.
20. Boffa MJ, Wilkinson SM, Beck MH. Screening for corticosteroid contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 1995;33:149-151.
21. Camarasa JG, Malet A, Serra-Baldrich E, Lluch M. Contact allergy to tixocortol pivalate. *Contact Dermatitis* 1988;19:147-148.
22. Doms-Goosens A, Andersen KE, Burrows D, Camarasa JG, Ducombs G, Frosch PJ, Lachapelle JM, Latí A, Menné T, Rycroft RJG, White IR, Wilkinson JD. A survey of the results of patch test with tixocortol pivalate. *Contact Dermatitis* 1989;20:158.
23. Doms-Goosens A, Meinardi MMHM, Bos JD, Degreef H. Contact allergy to corticosteroids: the results of a two-centre study. *Br J Dermatol* 1994;130:42-47.
24. Lutz ME, el-Azhary RA, Gibson LE, Fransway AF. Contact hypersensitivity to tixocortol pivalate. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:691-695.
25. Marks JG, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF, Fransway AF, Maibach HI, Mathias CGT, Nethercott JR, Rietschel RL, Sherertz EF, Storrs FJ, Taylor JS. North American Contact Dermatitis Group patch test results for the detection of delayed-type hypersensitivity to topical allergens. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:911-918.
26. Isaksson M, Brandao FM Bruze M, Goosens A. Recommendations to include budesonide and tixocortol pivalate in the European standard series. *Contact Dermatitis* 2000;43:41-63.
27. Uter W, Geier J, Richter G, Schnuch A. Patch test results with tixocortol pivalate and budesonide in Germany and Austria. *Contact Dermatitis* 2001;44:313-314.
28. Britton JER, Wilkinson SM, English JSC, Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Sansom JE, Shaw S, Statham B. The British standard series of contact dermatitis allergens: validation in clinical practice and value for clinical governance. *Br J Dermatol* 2003;148:259-264.

# Dermatitis de contacto profesionales en odontoestomatología con especial referencia a los Met(acrilatos)

ROMAGUERA C, VILAPLANA J, GRIMALT R

*Departamento de Alergia. Servicio de dermatología. Hospital Clínic. Barcelona.*

## RESUMEN

El motivo de este artículo consiste en evaluar y contrastar los datos epidemiológicos de nuestro Departamento de Alergia entre los años 1992 y 2006 (15 años) en 52 profesionales que trabajan en consultas de odontología (dentistas y auxiliares), cirujanos dentales y mecánicos o protésicos dentales. En lo que hace referencia a la clínica, 48 pacientes fueron etiquetados de dermatitis de contacto, 10 irritativas y 38 alérgicas, con un 83% de alérgenos positivos relevantes repartidos en 46% varones y 54% mujeres. Se observaron 2 casos de urticaria de contacto al látex, ambos en mujeres, ambas auxiliares de clínica y 2 dermatitis de contacto aerotransportadas en dos varones mecánicos dentales. Los alérgenos positivos por orden de frecuencia fueron: Níquel (57%), Met(acrilatos) (26%), Goma (19%) y Cobalto(14%).

**Palabras clave:** Profesional, met(acrilatos), morfología y topografía de las lesiones, eczema de contacto, urticaria de contacto, dermatitis aerotransportadas, epidemiología.

## ABSTRACT

*The objective of this article is to evaluate and compare the epidemiological data from our allergy department gathered between 1992 and 2006 (15 years) on 52 dental personnel (dentists and dental nurses, dental surgeons and dental technicians). With reference to the clinic, 48 cases were categorized as contact dermatitis, 10 irritant contact dermatitis and 38 allergic contact dermatitis, with 83% of relevant positive allergens split between 46% male and 54% female patients. Two cases of contact urticaria from with latex gloves in 2 dental nurses, both female, and 2 cases of airborne contact dermatitis in dental technicians, both male, were observed. The positive allergens, in order of frequency, were: nickel (57%), meth(acrylates) (26%), rubber compounds (19%) and cobalt (14%).*

## Material y Métodos

Los pacientes tributarios de nuestro estudio presentaron cualquier a de las patologías cutáneas descritas en la Tabla I. Estos pacientes fueron sometidos a pruebas epicutáneas, con: 1.- Serie Standard del GEIDAC que en los 15 años que incluyen este estudio ha variado según las normativas por las que se rige dicho grupo. 2.- Serie dental Chemotechnique. 3.- Serie de metales Marti Tor, que inicialmente utilizó los alérgenos incluidos en la Tabla II; estos alérgenos han ido cambiando durante estos

15 años y actualmente se utilizan los incluidos en la Tabla III. En total entre 1992 y 2006 se han parchado 655 pacientes con estas tres series: 549 mujeres entre 10 y 86 años y 106 varones entre 22 y 78 años. De estos 607 eran usuarios de prótesis dentales (92,1%) y 52 eran profesionales (7,9%). De estos 52 profesionales, que son el tema en que se centra esta publicación, 14 eran protésicos o mecánicos dentales, 26 auxiliares de clínica dental, 10 odontólogos y 2 cirujanos dentales. Los cuadros clínicos que presentaron estos 52 pacientes son los expuestos en la Tabla IV.

**Tabla 1. Patologías incluidas en el estudio**

1) <b>Urticaria de contacto</b> (látex).
2) <b>Dermatitis de contacto aerotransportadas:</b> Afectación de manos, antebrazos, cara (párpados), cuello y raramente en región esternal. Prurito. Eritema. Edema, sobre todo palpebral.
3) <b>Dermatitis irritativas de contacto.</b>
4) <b>Dermatitis alérgicas de contacto:</b> Afectación de manos y dedos (pulpejos), antebrazos y cara. Prurito. Dishidrosis en manos y dedos de las manos. Eritema, edema y vesículas en manos y antebrazos. Hiperqueratosis y fisuración palmar y en dedos manos y pulpejos.

**Tabla 2. Serie de metales inicial de Marti-Tor**

• Cloruro de oro al 1% en vaselina	• Cloruro férrico al 2% en vaselina
• Cloruro de paladio al 1,5% en vaselina	• Cloruro de berilio al 1% en vaselina
• Cloruro de zinc al 2% en vaselina	• Cloruro de Tántalo al 1% en vaselina
• Heptamolibdato amónico al 1% en vaselina	• Tetracloruro de sílice al 1% en vaselina
• Cloruro de estaño al 1% en vaselina	• Sulfato de cobre al 1% en vaselina
• Cloruro de galio al 5% en vaselina	• Cloruro de rodio al 5% en vaselina
• Cloruro de indio al 5% en vaselina	• Cloruro de platino al 1% en vaselina
• Trióxido de cromo al 0,5% en vaselina	• Mercurio metal al 0,5% en vaselina.

### Resultados

Del total de los 52 pacientes (24 varones y 28 mujeres), 42 fueron positivos a uno o más alérgenos (17 varones y 25 mujeres) de los cuales 35, es decir un 83%, fueron relevantes (15 varones y 20 mujeres). La relevancia se consideró pasada, presente o desconocida.

Los alérgenos más frecuentes en número y porcentajes se muestran en la Tabla V.

El más frecuente, el sulfato de níquel (57%) resultó positivo en 23 mujeres, de las que 21 fueron consideradas relevantes, todas pasadas y 1 varón fue positivo no relevante. Por lo que se refiere a los met(acrilatos) (26%), los 11 casos positivos (9

varones, todos mecánicos dentales y 2 mujeres, una dentista y la otra auxiliar de clínica), se consideraron relevantes presentes. Destacar que 6 pacientes (14%), 5 mujeres y 1 varón, resultaron positivos al grupo tiuram del caucho, todos con relevancia pasada y 2 mujeres con urticaria de contacto presentaron prick test positivo al látex. El cuarto alérgeno más frecuente fue el cloruro de cobalto con 6 pacientes (14%), todas mujeres con relevancia desconocida.

La frecuencia de aparición de positividad de los diversos met(acrilatos) en distintas estadísticas de menos a más la podemos observar en la Tabla VI<sup>2-9</sup> y en la Tabla VII, puede verse la frecuencia de positividad de los distintos alérgenos en dos series comparativas con la nuestra<sup>8,10</sup>.

**Tabla 3. Batería actual de metales**

• Tetracloplatinito amónico al 0,25% en vaselina o al 1% en solución acuosa	• Cloruro de vanadio al 1% en vaselina
• Cloruro de cadmio al 0,5% en vaselina	• Cloruro de antimonio al 1% en vaselina
• Sulfato de cobre al 2% en vaselina	• Cloruro de estroncio al 2% en vaselina
• Cloruro de estaño al 0,5% en vaselina o al 1% en solución acuosa	• Cloruro de telurio al 2% en vaselina
• Cloruro de hierro al 2% en vaselina	• Sulfato de iterbio al 2% en vaselina
• Cloruro de paladio al 2% en vaselina	• Oxido de itrio al 2% en vaselina
• Tiosulfato sódico de oro al 0,5 en vaselina	• Oxido de rutenio al 2% en vaselina
• Oxido de titanio al 10% en vaselina	• Mercurio metal al 0,5% en vaselina
• Nitrato de titanio al 5 en vaselina	• Cloruro de mercurio al 0,1% en vaselina
• Cloruro de zinc al 2% en vaselina	• Cloruro de aluminio hexidratado al 2% en vaselina
• Cloruro de neodimio al 1% en vaselina	• Cloruro amónico de mercurio al 1% en vaselina
• Cloruro de samario al 1,5% en vaselina	• Aluminio al 100% en vaselina
• Cloruro de germanio al 2% en vaselina	• Oxido de cobre al 5% en vaselina
• Cloruro de galio al 5% en vaselina	• Estaño (Tin) al 50% en vaselina
• Cloruro de Indio al 5% en vaselina o al 1% en solución acuosa	• Cloruro de indio al 5% en vaselina
• Cloruro de berilio al 1% en vaselina	• Oxalato de estaño al 1% en vaselina
• Cloruro de tántalo al 1% en vaselina	• Cloruro de estaño al 1% en solución acuosa
• Cloruro de iridio al 1% en vaselina	• Cloruro de zirconio al 1% en vaselina
• Cloruro de rodio al 2% en vaselina	• Acetato de fenilmercurio al 0,01% en solución acuosa
• Cloruro de platino al 1% en vaselina	• Dicianoaurato potásico al 0,1% en solución acuosa
• Nitrato de plata al 1% en vaselina	• Nitrato de plata al 1% en solución acuosa
• Tungsteno metal al 5% en vaselina	• Acetato de plomo al 0,5% en solución acuosa
• Cloruro de molibdeno al 5% en vaselina	• Cloruro de plomo al 0,2% en solución acuosa
• Cloruro de cesio al 2% en vaselina	• Hexacloroplatinito amónico al 0,1% en solución acuosa
• Cloruro de magnesio al 2% en vaselina	• Tetracloplatinito amónico al 0,25% en solución acuosa
• Cloruro de manganeso al 2% en vaselina	
• Cloruro de niobio al 0,2% en vaselina	

Tabla 4. Cuadros Clínicos Presentados por los pacientes

	TOTAL	HOMBRES	MUJERES
Dermatitis seca y fisurada manos y pulpejos	18	10	8
Dishidrosis	16	8	8
Síndrome de las manos secas	8	0	8
Eczema de manos y antebrazos	6	4	2
Dermatitis aerotransportadas	2	2	0
Urticaria de contacto	2	0	2
<b>TOTAL</b>	<b>52</b>	<b>24</b>	<b>28</b>

Tabla 5. Alergenos más frecuentes

ALERGENO	NÚMERO	PORCENTAJE
Níquel	24	57%
Met(acrilatos)	11	26%
Caucho	8	19%
- Componentes del caucho	6	14%
- Látex	2	5%
Cobalto	6	14%
Paladio	3	7%
Cromo	3	7%
Vanadio	2	5%
Mercurio	2	5%
Resina epoxi	2	5%

<b>Berilio</b>	<b>1</b>	<b>2,5%</b>
<b>Formaldehído</b>	<b>1</b>	<b>2,5%</b>
<b>Colofonia</b>	<b>1</b>	<b>2,5%</b>
<b>Camphoroquinona</b>	<b>1</b>	<b>2,5%</b>

Tabla 5 (Continuación)

Tabla 6. Frecuencia de positividades a metacrilatos en la literatura

	<b>Romaguera 2008</b>	<b>Tucker 1999</b>	<b>Wallan- Hammer 2000</b>	<b>Geakens 2001</b>	<b>Goon 2006</b>	<b>Aalto- Korte 2007</b>	<b>Isaksson 2007</b>
<b>2 HEA</b>	++	+	+	+	+	++	+
<b>2 HEMA</b>	++	++	+++	++	++	++	++
<b>TEGDM</b>	++	++	+++	++	++	++	++
<b>EGDM</b>	++	+	++	+++	++	+++	++
<b>MMA</b>	+	+	+	+	+	++	+
<b>Bis GMA</b>	-	-	-	-	+	+	+

Tabla 7. Positividad comparadas de los distintos alérgenos

	Romaguera 2008	Wallanhammer 2000	Wranskjok 2001
Níquel	+++	+++	++
Met(acrilatos)	++	++	+++
Tiuram mix	+	++	+
F.M.	+	++	+
Cobalto	+	+	+
Paladio	+/-	-	+
Colofonia	+/-	+/-	+

### Comentarios

- Rustemeyer y Frosh<sup>1</sup> en una encuesta con 45 preguntas enviadas a 1132 técnicos dentales obtienen 173 respuestas, que el 36% relacionan con su profesión y el 13% lo relacionan con el contacto con resinas acrílicas. 55 de estos pacientes sospechosos de padecer dermatitis de contacto profesional, mostraban una clínica que en el 93% de casos afectaba las manos y los pulpejos de los dedos y el 17% fueron etiquetados de dermatitis de contacto aerotransportadas, con un diagnóstico de Dermatitis de Contacto Alérgica en el 63,3% y Dermatitis de Contacto Irritativa en el 23,6%. Estos 55 pacientes fueron sometidos a pruebas epicutáneas con una serie de acrilatos y 42 resultaron positivos a uno o más de estos alérgenos, sin establecer la relevancia, lo que equivale al 74%.
- Tucker y Beck<sup>2</sup>, entre 1983 y 1998, durante 15 años, encuentran un 15% de positividad a met(acrilatos) de los que el 71% son Dermatitis de contacto profesionales, el 34% en odontoestomatología y el 66% en otras profesiones.
- Kanerva y cols<sup>3</sup> en una serie de 24 años, entre 1975 y 1998 encuentra un 25% de Dermatitis de contacto profesionales con positividad a met(acrilatos) en odontoestomatología, de los que el 87% son alérgicas. Dividido en tres periodos, el 2% entre 1975 y 1982, el 25% entre 1983 y 1990 y el 73% entre 1991 y 1998.
- Goon y cols<sup>4</sup> en su serie de 10 años, desde 1995 al 2005 encuentran un 5,8% de Dermatitis de contacto profesionales a met(acrilatos) en personal dental, y Aalto-Korte y cols<sup>5</sup> en su serie de 12 años, entre 1994 y 2007, encuentran un 7% de positividad a met(acrilatos) en personal dental.
- Nosotros en nuestra casuística de 15 años con un 26% de positividad relevante a met(acrilatos) en profesionales de odontoestomatología, dividiéndola en tres fracciones, encontramos un 48% los primeros 5 años (1992-1996), un 37% los 5 siguientes (1997-2001) y un 15% los 5 últimos (2002-2006).

6. Los resultados en porcentajes y en las distintas fracciones de tiempo parece indicarnos que el auge de dermatitis de contacto profesionales se produce entre 1990 y el 2000 y esto podría deberse a la introducción de nuevos materiales y las escasas medidas de prevención y falta de atención y protección frente a los mismos en aquel momento, cosa que parece haber sido solventada.
7. Por nuestra pequeña experiencia en 52 pacientes bien estudiados y la de Aalto-Korte<sup>6</sup>, de no poder utilizarse series completas de met(acrilatos), ante la sospecha de Dermatitis de contacto profesional, se pueden usar como marcadores en caso de técnicos dentales, el EGDMA y el MMA y en caso de dentistas y auxiliares de clínica, el 2-HEMA y el Bis GMA<sup>7</sup>.
8. En nuestra casuística solamente hemos observado 2 pacientes (4%), ambos técnicos dentales, afectados de dermatitis de contacto aerotransportada, porcentaje muy bajo, comparado con la serie<sup>1</sup> y el capítulo<sup>6</sup> de Rustemeyer y Frosch, y diferente del caso publicado en una auxiliar de clínica<sup>7</sup>.
9. Por último hacer referencia a los 2 casos (4%) de urticaria de contacto al látex, ampliamente descrito en la literatura<sup>11</sup>.
- Swedish dentists. Contact Dermatitis 2000;43:192-199.
5. Wrangsjok K, Schwartling G, Meding B. Occupational dermatitis in dental personel: contact dermatitis with special reference to meth(acrylates) in 174 patients. Contact Dermatitis 2001;45:158-163.
6. Geakens S, Goossens A. Occupational contact dermatitis to meth(acrylates). Contact Dermatitis 2001;44:153-159.
7. Jolanki R, Estlander T, Alanko K, Savela A, Kanerva L. Incidence rates of occupational contact urticaria caused by natural rubber gloves. Contact Dermatitis 1999;40:329-331.
8. Goon ATJ, Isaksson M, Zimersson E, Goh CHL, Bruze M. Contact allergy to meth(acrylates) in dental series in southern Sweden: simultaneous positive patch test reactions patterns and possible allergens. Contact Dermatitis 2006;55:219-228.
9. Isaksson M, Zimmeresson E, Svedman C. Occupational airborne allergic dermatitis from methacrylates in dental nurse. Contact Dermatitis 2007;57:371-375.
10. Aalto-Korte K, Alanko K, Kumliala O, Jolanki R. Methacrylate and acrylate allergy in dental personel. Contact dermatitis 2007;57:324-330.
11. Rustemeyer T, Frosch PJ. Occupational skin diseases in dental laboratory technicians. Contact Dermatitis 1996;34:125-133.
12. Rustemeyer T, Frosch PJ. Occupational contact dermatitis in dental personel. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlbergh JE, Maibach HI. (eds). Handbook of occupational dermatology. Berlín: Springer 2000:899-905.

### Bibliografía

1. Tucker SC and Beck MH. A 15 years study of patch testing to meth(acrylates). Contact Dermatitis 1999;40: 278-279.
2. Kanerva K, Alanko K, Estlander T, Jolanki R, Lethinen A, Savela A. Statistics of occupational contact dermatitis from meth(acrylates) in dental personel. Contact Dermatitis 2000;42:175-176.
3. Andersson T, Bruze M, Björkner B. In vivo testing of the protection gloves against acrylates in dentin bonding systems on patients with known contact allergy to acrylates. Contact Dermatitis 1999;41:254-259.
4. Wallenhammer LM, Örtengren U, Andreasson H, Barregard L, Björkner B, Karlsson S, Wrangsjok K, Meding B. Contact allergy and hand eczema in

# Dermatitis de Contacto por Medicamentos

CORONEL PÉREZ IM, FERNÁNDEZ-CREHUET SERRANO P, RODRÍGUEZ PICHARDO A,  
GARCÍA BRAVO B, CAMACHO F.

*Departamento Dermatología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla*

## RESUMEN

Presentamos 24 pacientes con alergia a medicamentos detectados mediante pruebas epicutáneas atendidos entre enero y junio de 2006. Representan el 14,2 % del total de pruebas realizadas en este período. Se incluyen 13 casos con dermatitis de contacto localizada, 7 con dermatitis de contacto generalizada, 3 con fotosensibilidad y 1 con exantema fijo. Las causa más frecuentes fueron neomicina, corticoides tópicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y anestésicos tópicos. Las pruebas de contacto nos permitieron detectar alergia a medicamentos orales como Azitromicina, Diclofenaco y Tetracepam.

**Palabras Clave:** Medicamentos. Neomicina. AINE. Corticoides tópicos. Etilendiamina. Caínas.

## ABSTRACT

*24 patients with allergy to medicaments were studied with epicutaneous patch test between January and June 2006. They represented 14.2 % of all the patients tested in this period. 13 cases suffered from localized contact dermatitis, 7 from generalized contact dermatitis, 3 with photosensitivity and 1 with fixed drug eruption. Most frequent causes were neomycine, topical corticoids, non steroidal antiinflammatory drugs and topical anaesthetics. Patch test permitted us to detect allergy to oral drugs (Azithromycin, Diclofenac and Tetracepam).*

**Key Words:** Medicaments. Neomycine. Non steroidal antiinflammatory drugs. Topical anaesthetics. Topical corticoids,

## Objetivos

Los objetivos del presente estudio fueron conocer la incidencia de reacciones cutáneas provocadas por medicamentos, administrados tanto por vía tópica como oral, y que fueron diagnosticados mediante pruebas de contacto. Además, analizamos la edad, sexo, formas clínicas de presentación y fármacos responsables.

## Material y Métodos

Revisamos los pacientes que acudieron a la consulta de de la Unidad de Alergia Dermatológica del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla entre los meses de enero y junio del año 2006. Se estudiaron retrospectivamente un total de 168 pacientes, 24 de los cuales tuvieron reacciones adversas a medicamentos y pruebas positivas a estos. Los pacientes fueron estudiados mediante pruebas de contacto estándar del GEIDAC, fotoparche en casos de sospecha de fotoalergia y pruebas epicutáneas con el o los, medicamentos sospechosos.

## Resultados

Se consideraron cuatro formas clínicas: dermatitis de contacto localizada, dermatitis de contacto generalizada, fotosensibilidad y exantema fijo.

El eczema localizado en el lugar de aplicación del fármaco tópico fue la forma de presentación en 13 casos (10 mujeres y 3 hombres). Las manos en 7 casos y las piernas en 4 fueron las localizaciones predilectas, probablemente por sensibilizaciones en personas que habían usado múltiples medicamentos tópicos anteriormente. De hecho, en 3 pacientes había historia previa de psoriasis y en otros 3 de dermatitis de estasis. Por orden de frecuencia los medicamentos positivos fueron: neomicina (6 casos), budesonida (3 casos), etilendiamina (3 casos, todos ellos debidos al uso de Positon®), y un caso de alergia a pivalato tixocortol, cincocaína, bálsamo del Perú, mezcla de caínas y trementina (contenida en Extraplus gel ®). La edad media de estos pacientes fue de 53,8 años.

Siete de nuestros pacientes (6 mujeres y 1 hombre) presentaron reacciones de contacto generalizadas. La edad media en este grupo fue de 58,1 años y las formas clínicas fueron en tres casos eczemas diseminados, un síndrome de Baboon, un prurigo nodular y tres eritrodermias. Los fármacos responsables fueron en tres pacientes los corticoides y los restantes fueron causados por Voltaren® inyectable, Myolastán® comp, Zitromax® sobres, Zenavan® crema y Brentan® crema. En este grupo nos llamó la atención la existencia de sensibilizaciones a múltiples alérgenos.

Fotosensibilidad apareció en tres casos, que se correspondían con un reactor persistente lumínico por corticoides (hidrocortisona y metilprednisolona aceponato) que tenía otras sensibilidades, y dos casos de alergia y fotoalergia por antiinflamatorios tópicos (Fastum® crema y Enangel® crema), uno de ellos con polisensibilización a otros alérgenos. La edad media fue de 45,3 años.

Por último, como caso anecdótico, en una paciente alérgica a metales y a tiuram se detectó un exantema fijo por el uso de ketoprofeno tópico (Extraplus gel®)

### Discusión

Mediante las pruebas de contacto con la serie Standard del GEIDAC se pueden detectar alergias a antibióticos, anestésicos locales y corticoides. Además también se incluyen otras sustancias que van incluidas en los excipientes y pueden sensibilizar (perfumes, bálsamo del Perú, etilendiamina etc). En Europa y Norteamérica las alergias a medicamentos más frecuentes son las debidas a neomicina y bálsamo del Perú. En el estudio del grupo español, realizado en 2001, el 7,2% de los pacientes parchados dieron positividad a medicamentos. En EEUU el número de alergias a medicamentos detectados mediante pruebas de contacto, es considerablemente mayor que en Europa, donde también se supera el porcentaje de nuestro medio.

La neomicina provoca dermatitis alérgica en el 1% de la población. La sensibilización puede proceder del uso crónico de cremas en eczemas de miembros inferiores, por gotas óticas u oftálmicas. En los últimos años la incidencia va disminuyendo por la prescripción de otros antibióticos menos alérgicos. En las pruebas del parche se positivizan en torno al 4%

día y son muy persistentes. Pueden dar reacciones cruzadas con otros aminoglucósidos tópicos o con corticoides.

La incidencia de la dermatitis de contacto por corticoides se sitúa entre el 0,2 y el 5%. Debe sospecharse cuando el paciente empeora o no responde a un tratamiento corticoideo correctamente indicado. Es frecuente en pacientes con dermatitis crónica de miembros inferiores. Deben realizarse lecturas tardías de las pruebas ya que el efecto antiinflamatorio del fármaco puede falsear los resultados. Si la prueba es positiva hay que testar toda la serie y el producto. Las reacciones cruzadas se producen con corticoides del mismo u otro grupo.

Los anestésicos tópicos que producen dermatitis alérgicas pertenecen al grupo éster y se usan sobre todo para patología ano-genital. También se asocia a exposición laboral en dentistas, oftalmólogos y ORL. Las reacciones cruzadas son raras y se pueden producir con anestésicos del grupo éster o parafenilendiamina.

Por último, hay que tener presente que a veces la dermatitis no es producida por el medicamento en sí, sino por los excipientes. Tales son los casos de alergias a perfumes como el bálsamo del Perú y la etilendiamina.

En conclusión destacamos que la dermatitis de contacto provocada por medicamentos es una patología frecuente en nuestro medio, ya que supone el 14,2% de las pruebas de contacto realizadas. Son pacientes de edad media elevada, en torno a los 50 años, probablemente al haber estado más expuestos. Siempre hay que realizar una detallada historia clínica para detectar y probar posibles alérgenos que no están en la serie estándar. Las pruebas estándar detectan fundamentalmente alergias a neomicina, corticoides, caínas y excipientes, pero consideramos también útil parchear medicamentos administrados sistémicamente porque se demuestran positividad de forma poco agresiva para el paciente. No hay que olvidar que el fotoparche sigue siendo útil para demostrar alergias y fotoalergias, fundamentalmente a los antiinflamatorios no esteroideos tópicos.

### Bibliografía

1. Bruynzeel DP, Diepgen TL, Andersen KE, Brandao FM, Bruze M et al. Monitoring The European standard series in 10 centres 1996-2000. Contact Dermatitis 2005; 53: 146-52

2. Pratt MD, Belsito DV, De Leo VA, Fowler JF, Fransway AF et al. North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results, 2001-02 study period. *Dermatitis* 2004; 15: 176-83.
3. García Bravo B, Conde Salazar L, De la Cuadra J, Fernández-Redondo V, Fernández Vozmediano JM et al. Estudio epidemiológico de la dermatitis alérgica de contacto en España (2001). *Actas Dermosifiliogr* 2004; 95: 14-24.

# Pruebas Epicutáneas en Reacciones Cutáneas Tardías por Visipaque® (Iodixanol)

DELGADO JIMÉNEZ Y, PÉREZ GALA S, SÁNCHEZ PÉREZ J, FERNÁNDEZ HERRERA,  
GARCÍA DÍEZ A.

*Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de La Princesa (Madrid).*

## RESUMEN

**Introducción:** Las reacciones tardías a los medios radiológicos yodados son frecuentes. La forma de presentación más común es la cutánea, y dentro de esta el exantema maculopapuloso generalizado. Existe controversia sobre la utilidad de las pruebas cutáneas en el estudio de este tipo de reacciones. **Objetivo:** Analizar las características clínicas, los hallazgos histológicos y los resultados de las pruebas epicutáneas de los pacientes vistos con reacciones cutáneas tardías al medio de contraste yodado no iónico, dimérico, Visipaque®. **Resultados:** Se incluyeron 10 pacientes, 6 varones y 4 mujeres, con edades de entre 39-76 años (media 57,7). Nueve de los pacientes tenían pluripatología. Seis habían sido sometidos a exposiciones previas a contraste. Todos desarrollaron entre 2 y 72 horas (media 35 horas) después de la exploración radiológica un exantema maculopapuloso confluyente que afectaba predominantemente al tronco y la zona proximal de extremidades, aunque algunos tuvieron afectación de zonas más distales (manos y cara). Dos de los pacientes sufrieron re-exposición a Visipaque®, 10 días y 2 años después del episodio inicial, y ambos desarrollaron la misma clínica cutánea. El estudio histológico, realizado en 4 pacientes, mostró espongiosis, edema dérmico, infiltrado perivascular linfocitario y eosinófilos. Las pruebas epicutáneas fueron positivas en 2 de los 10 pacientes (al Visipaque® y al iodixanol). **Discusión:** Las reacciones cutáneas tardías a medios de contraste aparecen en el 1,7-3,1% de los pacientes expuestos. La morfología más frecuente es en forma de exantema maculopapuloso, que suele afectar tronco y extremidades, aunque puede afectar, cabeza, cuello y palmas. Los hallazgos histológicos de estos exantemas son inespecíficos e indistinguibles de cualquier otra reacción medicamentosa. Las pruebas epicutáneas tienen un valor limitado, y la negatividad de la misma no nos asegura poder administrar ese medio de contraste, u otro de la misma u otra clase.

**Palabras clave:** contraste yodado, Iodixanol, Visipaque®, reacción cutánea tardía,

## ABSTRACT

**Background:** Delayed reactions to iodinated contrast media are frequent. Cutaneous manifestations are the commonest, being widespread maculopapulous exanthema the type of cutaneous presentation more often found. Controversy exists about the utility of the skin test in the management of these reactions. **Objective:** To analyse the clinical characteristics, the histopathological findings, and the results of the patch test in patients who developed a delayed skin reaction to the non-ionic, dimeric, iodinated contrast media Visipaque®. **Results:** We included 10 patients, 6 males and 4 females, ages ranging from 39 to 76 years (mean 57,7). Nine of the patients had multiple diseases. Six patients had undergone radiological examinations with contrast media previously. All the patients developed, between 2 and 72 hours (mean 35 hours) after the radiological test, a maculopapulous confluent exanthem, involving the trunk and proximal limbs, although some of the patients showed involvement of distal areas. Two of the patients received Visipaque®, ten days and two years after the initial episode, and both developed the same cutaneous reaction. The skin biopsy, performed in 4 patients, showed spongiosis, dermal oedema and a mild perivascular infiltrate around the vessels, composed of lymphocytes and eosinophils. In two patients patch tests to Visipaque® and iodixanol were positive. **Discussion:** Delayed skin reactions to iodinated contrast media appear in 1,7-3,1% of the exposed patients. The most frequent cutaneous manifestation is a maculopapulous exanthem, involving the trunk and the limbs, although the face, the palms and the plants can be involved. Histopathological findings are non-specific, and can not be distinguished from other drug reaction. Patch tests have a limited value, and in case they were negative, we can no administrate the same contrast media, neither other of the same nor other class, safely.

**Key Words:** iodinated contrast, iodixanol, visipaque®, delayed skin reaction

## Introducción

Los medios de contraste radiológicos yodados se dividen en cuatro grupos dependiendo de las propiedades moleculares del principio activo: a) Monómeros iónicos; b) Dímeros iónicos; c) Monómeros no iónicos; y d) dímeros no iónicos. El Visipaque® es un medio de contraste radiológico yodado no iónico dimérico, frecuentemente utilizado.

Las reacciones adversas a los medios de contraste radiológicos se suelen dividir en (i) inmediatas, que ocurren en la primera hora tras la administración, y (ii) tardías que aparecen entre 1 hora y 7 días después de la administración del contraste. Las reacciones tardías aparecen aproximadamente en el 0,7 y el 3,1% de los pacientes expuestos a medios de contraste no iónicos y la mayoría de estos casos se presentan con clínica cutánea<sup>1,2</sup>. La forma de reacción cutánea tardía más frecuente es el exantema maculopapuloso generalizado (más del 50% de los casos), aunque se han descrito otras muchas presentaciones como prurito, urticaria, angioedema, y más raramente formas más graves como eritema multiforme, vasculitis, síndrome de Stevens-Johnson, y síndrome de hipersensibilidad, entre otras<sup>3</sup>. Diversos estudios<sup>4,5,6</sup> han analizado la utilidad de las pruebas cutáneas en el estudio de estas reacciones, encontrando resultados heterogéneos

El objetivo de nuestro estudio es analizar las características clínicas y los resultados de las pruebas epicutáneas de los pacientes vistos en el Servicio de Dermatología con reacciones cutáneas tardías por Visipaque®.

## Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de los casos de reacción cutánea tardía por Visipaque® vistos en el Servicio de Dermatología entre 1999 y 2005. Como criterios de inclusión se consideraron: (i) pacientes con sospecha clínica de reacción medicamentosa, (ii) que había aparecido entre 1 hora y 7 días después de la administración intravenosa de Visipaque®, y (iii) en los que se había podido excluir, razonablemente, la implicación de otro fármaco. En estos pacientes se recogieron los antecedentes personales, la historia de ingesta de medicamentos, y los detalles del episodio actual. En 4 pacientes se analizaron los hallazgos anatomopatológicos de la biopsia cutánea obtenida durante el episodio agudo. Se realizaron pruebas epicutáneas con los alérgenos estándar recomendados por el GEIDC y el Visipaque® tal cual. En caso resultar positivo este último se parcheaban sus componentes por separado: el iodixanol al 0,1%, 1% y 5% en solución acuosa, el trometamol al 0,1%, 0,5% y 1%

en solución acuosa y el yodo al 0,1% y al 0,5% en alcohol. Se realizaron 35 controles con Iodixanol al 5% en solución acuosa.

## Resultados

Se incluyeron 10 pacientes, 6 varones y 4 mujeres con edades comprendidas entre 39 y 76 años (media 57,7). En la tabla 1 se resumen los antecedentes personales y las características clínicas de la reacción al medio de contraste. Nueve de los pacientes tenían pluripatología (las más frecuentes hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, dislipemia), y sólo uno de los pacientes no presentaba antecedentes de interés. Seis pacientes habían sido sometidos a exploraciones previas con contraste intravenoso, 2 pacientes recibían tratamiento con Beta-bloqueantes. En cuanto a los fármacos que pudieran estar implicados en el exantema medicamentoso: 7 pacientes no habían incorporado ningún fármaco en el año previo y 3 pacientes habían incorporado otros fármacos (entre 3-10 días antes de la reacción) y todos ellos los continuaron durante y después del cuadro cutáneo.

Todos los pacientes desarrollaron entre 2 y 72 horas (media 35 horas) después de la administración intravascular del contraste un exantema maculopapuloso, confluyente, que afectaba preferentemente a tronco y región proximal de las extremidades, aunque en los pacientes 1, 3 y 9 también había afectación facial, y en los pacientes 2 y 9 las extremidades se afectaban hasta zonas distales. En 9 de ellos el exantema era pruriginoso. Las lesiones evolucionaban hacia la resolución con descamación residual. Se instauró tratamiento en 4 pacientes con antihistamínico, y en 6 con corticoides sistémicos. Los pacientes 5 y 9 sufrieron reexposición al Visipaque®, 2 años y 10 días después del primer contacto respectivamente y en ambos se reprodujo la clínica de la reacción.

En los pacientes 1, 5, 8, y 9 se realizó biopsia cutánea y todos mostraron hallazgos muy similares con ligera espongiosis, edema dérmico, infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario y presencia variable de eosinófilos.

Las pruebas epicutáneas se realizaron en todos los pacientes. En los pacientes 5 y 8 el Visipaque® fue positivo a las 48 y 96 horas y se amplió el estudio parcheando los componentes por separado, resultando positivo el iodixanol en solución acuosa al 0,1%, 1% y 5% y negativo el trometamol al 0,1%, 0,5% y 1% en solución acuosa y el

**Tabla 1. Antecedentes personales y características de la reacción tardía al contraste yodado**

P	S/E	ANTECEDENTES	EXP. PREVIA A CONTRASTE	EXPLORACIÓN	APARICIÓN	LOCALIZACION	PRURI	DURAC
1.	V/68	HTA, IR, CI, ACV	SI	Aortografía	72 horas	Tronco, muslos, cara	SÍ	7 días
2	M/54	Valvulopatía, poliartritis, DL	SI	Coronariografía	72 horas	Tronco, EESS, muslos,	SÍ	15 días
3.	V/39	HTA, CI	NO	TAC torácico	4 horas	Tronco, EESS, EEII y cara	SÍ	7 días
4	V/55	DM, HTA, IR	NO	Arteriograf.EEII	24 horas	Tronco, muslos	SÍ	15 días
5.	V76	HTA, DL, CI, Neuralgia del trigémino	SI (Visipaque®)	Arteriograf.cereb	4 horas	Tórax,abdomen,EESS, y EEII	SÍ	20 días
				Coronariografía	48 horas	Tronco	NO	10 días
6.	M/55	HTA, CI, DL	SI	Coronariografía	6-8 horas	Tórax y abdomen	SÍ	10 días
7	M/65	HTA, DM, CI,Claudica, IR	SI	Coronariografía	2 horas	EEII y abdomen	SÍ	10 días
8	M/65	DL, Poliartritis	SI	TAC torácico	48 horas	Tronco EESS y EEII	NO	15 días
9	V/45		NO	TAC abdominal	2 horas	EESS y abdomen	SÍ	6 horas
				Arteriografía	2 horas	EESS, espalda, cara	SÍ	10 días
10	V/55	HTA, CI, Enf Celíaca	NO	TAC craneal	72 horas	Tronco, EESS	SÍ	6 días

HTA: hipertensión arterial; IR: insuficiencia renal; CI: cardiopatía isquémica; ACV: accidente cerebro vascular; DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus; EESS: extremidades superiores, EEII: extremidades inferiores; EESS: extremidades superiores.

yodo al 0,1% y al 0,5% en alcohol. Los 35 controles con iodixanol en solución acuosa al 5% fueron negativos. De los dos pacientes que sufrieron reexposición y reapareció la clínica cutánea, uno mostró pruebas epicutáneas negativas y el otro positivas

### Discusión

Las reacciones cutáneas tardías son un efecto adverso frecuente de los medios de contraste radiológicos yodados, con una prevalencia de aproximadamente 0,7-3,1%. Entre los factores de riesgo descritos, están el antecedente de reacción tardía previa tras la inyección de contraste yodado, el sexo femenino, padecer cardiopatía, diabetes mellitus o insuficiencia renal, y los tratamientos con el IL-2 y betabloqueantes, aunque la relación con este último está más cuestionada<sup>7</sup>.

La clínica de presentación de las reacciones cutáneas tardías por Visipaque® suele ser, como en nuestra serie, en forma de exantema maculopapuloso generalizado, de gravedad leve-moderada, y que no se acompaña de síntomas sistémicos que tienden a la

resolución espontánea<sup>3</sup>. Se suele afectar el tronco y la zona proximal de las extremidades, si bien algunos de nuestros pacientes mostraron afectación facial y de palmas y plantas.

El tratamiento es sintomático, y en los casos más graves se pueden emplear corticoides sistémicos. Como profilaxis en los pacientes que hayan tenido una reacción previa y sea imprescindible realizar una nueva exposición, se recomienda utilizar otro medio de contraste, aunque la reactividad cruzada es muy frecuente<sup>5,6</sup>, y administrar premedicación con antihistamínicos y corticoides orales, a pesar de que no existen estudios que hayan demostrado la utilidad de estas medidas<sup>8</sup>.

Existe mucha polémica sobre la utilidad de las pruebas cutáneas. Aunque la mayoría de los casos publicados presentan pruebas epicutáneas y/o intradérmicas positivas<sup>9,10,11,12</sup>, las escasas series publicadas muestran unos resultados variables. En nuestra revisión bibliográfica hemos encontrado tres series de reacciones cutáneas tardías por medios de contraste yodados con pruebas cutáneas<sup>4,5,6</sup>. En una de ellas<sup>4</sup>, sólo se incluían pacientes en los que

podieron demostrar reacción mediada por células T mediante pruebas cutáneas, por lo que como criterio de inclusión debían tener pruebas epicutáneas y/o intradérmicas positivas, y por lo tanto no nos ayuda a valorar la frecuencia con la que estas pruebas son positivas. No obstante, de los 13 pacientes estudiados, 9 mostraron pruebas intradérmicas positivas, y 10 pruebas epicutáneas positivas. Akiyama <sup>5</sup> estudió 58 pacientes que habían desarrollado reacción cutánea tardía a medios de contraste yodados, las pruebas epicutáneas fueron positivas en 46 de los 58, y las intradérmicas resultaron positivas en los 58, si bien es cierto que en esta serie no se detalla el tipo de contraste parchado, la concentración utilizada en las pruebas intradérmicas ni si se realizaron controles. En la serie de Vernassiere <sup>6</sup> sólo 2 de 15 pacientes mostraron positividad en las pruebas epicutáneas, y 8 de los 15 pacientes en las intradérmicas. Nosotros hemos encontrado resultados similares a los Vernassiere<sup>6</sup>, detectando pruebas epicutáneas positivas en 2 de 10 pacientes estudiados. Sin embargo, de los 11 pacientes de la serie de Vernassiere <sup>6</sup> cuyo fármaco causal era el Visipaque®, ninguno tuvo pruebas epicutáneas positivas, y tres de ellos tuvieron pruebas intradérmicas positivas. En tres pacientes con pruebas cutáneas negativas al Visipaque® se les sometió a re-exposición con este contraste y los tres desarrollaron reacción cutánea tardía. De los 2 pacientes en nuestra serie que sufrieron re-exposición a Visipaque®, ambos desarrollaron reacción cutánea tardía, y uno de ellos había tenido pruebas epicutáneas negativas. Por otro lado, algunos pacientes mostraban pruebas cutáneas negativas al Visipaque®, y positivas a otros productos que no habían inducido la reacción. La discrepancia en estas series se podría deber al tipo de reacción estudiada, exantema maculopapuloso en nuestra serie y en la de Vernassiere, y eritema exudativo multiforme en la de Akiyama.

En el momento actual se desconoce la sensibilidad y la especificidad de las pruebas cutáneas en las reacciones cutáneas tardías por medios de contraste yodados: No existe consenso sobre el modo de evaluarlas. Aunque las pruebas cutáneas pueden ser útiles en determinados casos, el hecho de que sean negativas no asegura que se pueda administrar con seguridad el contraste que indujo el cuadro cutáneo, ni otro contraste de la misma ni de otra clase.

### Bibliografía

1. Perseden SH, Svaland MG, Reiss A-L, Andrew E. Late allergy-like reactions following vascular administration of radiography contrast media. *Acta Radiol* 1998;39:344-8
2. Rydberg J, Charles J, Aspelin P. Frequency of late allergy-like adverse reaction following injection of intravascular non-ionic contrast media. A retrospective study comparing a non-ionic monomeric contrast medium with a non-ionic dimeric contrast medium. *Acta Radiol* 1998;39:219-22
3. Christiansen C, Pichler WJ, Skotland T. Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media: mechanistic considerations. *Eur Radiol* 2003;10:1965-1975
4. Kanny G, Pichler W, Morisset M, Franck P, y cols. T cell-mediated reactions to iodinated contrast media: Evaluation by skin and lymphocyte activation test. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:179-85
5. Akiyama M, Nakada T, Fujisawa R, Iijima M. Drug eruption caused by non-ionic X-ray contrast media. *Acad Radiol* 1998;5(suppl):s159-s161
6. Vernassiere C, Trechot P, Commun N, Schmutz JL, Barbaud A. Low negative predictive value of skin tests in investigating delayed reactions to radio-contrast media. *Contact Dermatitis* 2004;50:359-66
7. Webb JAW, Stacul F, Thomsen HS, Morcos SK. Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2003;13:181-4
8. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clément O, y cols. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005;60:150-8
9. Sánchez-Pérez J, F-Villalta M, Alvarez-Ruiz S, García-Díez A. Delayed hypersensitivity reaction to the non-ionic X-ray contrast medium Visipaque® (iodixanol). *Contact Dermatitis* 2003;48:167
10. Kanny G, Marie B, Hoen B, Trechot P, Moneret-Vautrin DA. Delayed adverse reaction to sodium ioxaglic acid-meglumine. *Eur J Dermatol* 2001;11:134-7
11. Brockow K, Becker EEW, Worret WI, Ring J. Late skin test reactions to radiocontrast medium. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:1107-8
12. Gall H, Pillekamp H, Peter RU. Late-type allergy to the X-ray contrast medium Solustrast (iopamidol). *Contact Dermatitis* 1999;40:248-50.

# Dermatitis Alérgica de Contacto a Antisépticos Yodados. Nuestra Experiencia Clínica en los Últimos 10 Años

DE LA CUADRA OYANGUREN J, MARTÍNEZ MENCHÓN T, RODRÍGUEZ SERNA M,  
MAHIQUES SANTOS L, FORTEA BAIXAULI JM.

*Servicio de Dermatología. Sección de Alergia Cutánea. Consorcio Hospital General  
Universitario. Valencia*

## RESUMEN

La solución de povidona yodada (PVP-I) al 10% (Betadine®) es un agente desinfectante efectivo y seguro usado cada vez más en todo el mundo. Sin embargo, este cada vez más amplio uso y la exposición prolongada a dicha sustancia puede conducir a dermatitis de contacto alérgica. Las propiedades irritantes del yodo y las discrepancias en la metodología diagnóstica ante la sospecha de una sensibilización a la PVP-I han conducido a errores en la interpretación de los resultados de las pruebas epicutáneas. Evaluamos nuestra experiencia en esta dermatitis de contacto alérgica durante los últimos 10 años.

**Palabras Clave:** dermatitis contacto alérgica, yodo, povidona yodada, nonoxinol-9

## ABSTRACT

*Povidone-iodine (polyvinylpyrrolidone-iodine, PVP-I) solution is an effective and safe disinfectant agent used more and more often throughout the world. However prolonged exposure to PVP-I solution may cause allergic contact dermatitis. The irritant properties of iodine and the discrepancies in testing methodology when sensitization to PVP-I is suspected have led to a misinterpretation of patch-tests results. We evaluated our experience in this allergic contact dermatitis during the last ten years.*

**Key Words:** allergic contact dermatitis, povidone-iodine, iodine, nonoxinol-9

## Introducción

Durante décadas los compuestos de yodo han sido usados como agentes antisépticos y desinfectantes en formas de presentación muy diferentes: tinturas alcohólicas, aerosoles, ungüentos, soluciones jabonosas. Actualmente existen en el mercado español más de 40 productos con povidona yodada, que, desde el año 1993, son considerados como especialidades farmacéuticas publicitarias (EFP), no siendo financiadas por la Seguridad Social y pudiendo venderse no sólo en farmacias sino también en grandes superficies comerciales.

La forma de presentación más utilizada es la solución de povidona yodada al 10% (Betadine®), que se encuentra entre los antisépticos más utilizados en todo el mundo y que en nuestro país ha ido desplazando a los derivados mercuriales<sup>1,2</sup>, primero en

el ámbito hospitalario pero también, en los últimos años, en el entorno doméstico ha ido sustituyendo a la Mercromina®. Además de usarse en todo tipo de heridas también está indicada en la antisepsia de la piel sana, lavado quirúrgico de manos y lavados vesicales, vaginales así como irrigaciones pleurales y peritoneales.

Es difícil evaluar los casos de alergia de contacto derivados del uso de los derivados yodados, ya que no están bien definidas las concentraciones adecuadas para la exploración mediante pruebas epicutáneas.

Presentamos nuestra experiencia en este tipo de dermatitis de contacto en los últimos 10 años.

### Material y Métodos

Se realiza un estudio retrospectivo de 4723 pacientes estudiados mediante pruebas epicutáneas con la batería estándar del GEIDC en el Hospital General Universitario de Valencia, en el periodo correspondiente entre 1995-2005. Entre estos pacientes, se realizaron 107 exploraciones complementarias con nuestra batería de antisépticos (Tabla 1). Esta batería incluye el yodo al 0,5% en vaselina y la polivinilpirrolidona yodada (PVP-I, povidona) al 10%, también en vaselina, preparados en la Farmacia de nuestro Hospital. La técnica y lectura de los parches se realizó a las 48 y 96 horas. La valoración de la relevancia se realizó considerándola como positiva cuando existía una relación causal entre la positividad a una prueba y la historia clínica, presente o pasada, de dermatitis alérgica de contacto (DAC); y negativa, o desconocida, cuando esta circunstancia no se daba. Sólo se consideraron como parches positivos, para este estudio, los correspondientes a ++ (eritema, edema y pápulas) y +++ (eritema, edema y vesículas) a las 96 horas.

### Resultados

En los últimos 10 años hemos diagnosticado un total de 28 pacientes con dermatitis alérgica de contacto a Betadine®. En 27 la causa fue el principio activo (PVP-I y/o yodo) y en uno de los pacientes la causa fue un excipiente, el nonoxinol-9 (Tabla 2).

Obtuvimos 40 parches positivos (++ ó +++) a PVP-I y/o al yodo. Sólo 3 pruebas positivas al yodo las consideramos de relevancia negativa o desconocida. 37 de los 40 parches positivos al yodo al 0,5% en vaselina (22 parches) y a la povidona yodada al 10% en vaselina (15 parches) eran de relevancia positiva, presente en 23 pacientes y pasada en otros 4. Se trataban de 17 hombres (62.96%) y 10 mujeres (37.04%). La edad media fue de 56 años (rango: 24 a 84 años). En los 23 casos que consideramos la relevancia como presente el motivo de consulta había sido la aparición de lesiones eczematosas en heridas cutáneas incidentales (12 casos), quirúrgicas (8 casos), úlceras varicosas (5 casos), eczema dishidrótico (1 caso) y colostomía (1 caso). Los 4 pacientes con pruebas de relevancia pasada referían una historia de complicaciones en heridas domésticas o quirúrgicas. Todos los pacientes habían utilizado Betadine® solución dérmica que está compuesta por: povidona yodada, glicerol, ácido

cítrico, fosfato disódico, nonoxinol-9, hidróxido sódico y agua.

**Tabla 1. Nuestra batería de Antisépticos**

1. Acido sórbico 2% pet
2. Bithionol 1% pet
3. Bencilo p- hidroxibenzoato 3% pet
4. 2(2-hidroxi-5-metilfenil) benzotriazol 1% pet
5. Cloruro de benzalconio 0,1% aq
6. 2-bromo-2-nitropropan-1,3-diol (Bronopol) 0,25% pet
7. 2-tert-Butyl-4-methoxyphenol (BHA)
8. Butilo p-hidroxibenzoato 3% pet
9. 2,6-Ditert-butyl-4-cresol (BHT)
10. Cloramina T (clorina) 0,5% aq
11. Metilo p-hidroxibenzoato 3% pet
12. Cloroacetamida 0,2% pet
13. 4-Chloro-3- cresol 1% pet
14. 2-Chloro-N-hidroximetilacetamida 0,5% pet
15. DMDM hydantoina 2% aq
16. 4- Chloro-3,5-xilenol 1% pet
17. Clorquinadol 5% pet
18. Etilo p-hidroxibenzoato 3% pet
19. Trihidroxietilhexadirotiazina 1% pet
20. Fenilmercurio nitrato 0,01% aq
21. Glutaraldehido 1% pet
22. Hexaclorofeno 1% pet
23. Eosina 3% pet
24. Imidazolidinylurea 2% pet
25. Clorhexidina digluconato 0,5% aq
26. Propilo p-hidroxibenzoato 3% pet
27. Fenticlor 1% pet
28. Hexa 1,3,5 Hidroxietiltriácina 1% pet
29. Triclosan 2% pet
30. Fenilmercurio acetato 0,01% aq
31. Iodoclorohidroiquina 5% pet
32. Povidona yodada 10% pet
33. Yodo 0,5% pet
34. Acido benzoico 5% pet
35. Trihidroxietilhexahidrotriazina 1% aq
36. Nonoxinol al 2% en agua (introducido en el año 2004)

**Tabla 2. Resultados de las pruebas epicutáneas con nuestra batería de antisépticos**

Total de pacientes explorados: 107
Parches positivos a yodo : 22
- Parches positivos exclusivamente a yodo: 12
- Parches positivos a yodo + PVP-I : 10
Parches positivos a PVP-I: 15
- Parches positivos exclusivamente a PVP-I: 5
- Parches positivos a PVP-I+ Yodo: 10
Parches positivos a nonoxinol-9 : 1

De estos 27 pacientes, 10 de ellos (37%) tuvieron positividad simultánea a la povidona yodada y al yodo. 5 pacientes (18.5%) tenían positividad sólo a la povidona yodada y 12 pacientes (44.4%) tuvieron positividad exclusiva al yodo

En un paciente con pruebas negativas a los alergenicos anteriores se parcheó el Betadine tal cual que fue positivo (++) a las 96 horas. Las pruebas complementarias demostraron una sensibilización a nonoxinol-9 al 2% en agua, también a partir de las 96 horas, aditivo utilizado en el Betadine® para aumentar su permeabilidad.

Para valorar el carácter irritativo del yodo al 0,5% y de la polivinilpirrolidona yodada (PVP-I) al 10%, ambos en vaselina, realizamos controles en 83 pacientes. No observamos reacciones irritativas, pero sí un parche positivo al yodo (++) de relevancia desconocida.

### Discusión

Durante siglos, los compuestos derivados del yodo han sido usados como antisépticos y desinfectantes. El yodo tal cual y las soluciones hidroalcohólicas iodadas son agentes locales muy irritantes que pueden causar quemaduras químicas, sobre todo cuando se aplican de forma oclusiva en el curso de intervenciones quirúrgicas<sup>3</sup>.

Por el contrario, la solución de povidona yodada al 10% en agua es hoy la forma comercial más comúnmente usada debido a su actividad germicida potente con, relativamente, poca actividad irritante. En nuestro país, la PVP-I (Betadine®, Curadona®, Ortoderma®, Acydona®, Povidona yodada Inibsa®,

Sanoyodo®) es el antiséptico que más ha sustituido a los derivados mercuriales en las últimas décadas. A pesar de su poca actividad irritante, algunas reacciones cutáneas irritativas han sido reportadas<sup>3-5</sup> así como dermatitis alérgica de contacto<sup>6-9</sup>.

Existe una gran controversia en cuanto a la concentración y en cuanto a los excipientes de yodo y de PVP-I que deberían usarse en las pruebas epicutáneas<sup>10-12</sup>. Lee et al<sup>10</sup> consideran que el yodo debe ser testado al 0,5% en vaselina ya que es la forma en que se obtienen parches positivos alérgicos y no reacciones irritativas. Consideran, también, que la PVP-I debe ser testada al 10% en agua o vaselina. Las reacciones irritativas son mucho más frecuentes si se utiliza el alcohol isopropílico como excipiente<sup>10</sup>.

Lachapelle<sup>11</sup> dice que los resultados positivos con PVP-I al 10% en pruebas epicutáneas deben confirmarse mediante una prueba abierta en piel sana (ROAT), consistente en la aplicación repetida en la cara anterior del antebrazo de la solución comercial de PVI al 10%, 2 veces al día durante 7 días. En su opinión, es el método diagnóstico secuencial más importante para detectar una dermatitis de contacto alérgica a PVP-I y descartar reacciones irritativas. Sin embargo en su trabajo utiliza una PVP-I comercial al 10% en etanol, diluida al 10% en agua, y no el producto técnico como nosotros. Hay que considerar, además, que la PVP-I se usa habitualmente en piel alterada (heridas, úlceras...) lo que facilita su penetración y la aparición de dermatitis. Nosotros consideramos que, en pacientes con una sensibilización de contacto débil a Betadine, el ROAT en piel sana puede dar lugar a falsos negativos.

Kozuka<sup>12</sup> señala que la sensibilización puede ser a un aditivo añadido a la povidona para aumentar la permeabilidad (nonoxinol), y no al principio activo. Este hecho deberíamos tenerlo en cuenta en caso de que las pruebas epicutáneas con PVP-I y el yodo sean negativas, como ocurrió en uno de nuestros pacientes.

En nuestra serie, durante estos 10 años, hemos utilizado las concentraciones y vehículo (vaselina) que, en nuestra opinión, parecen demostrar mayores positividades reales evitando las reacciones irritativas. Consideramos que la concentración del yodo al 0,5% en vaselina y la PVP-I al 10% en agua o vaselina son adecuadas para la exploración, ya que las hemos testado en más de 80 controles sin encontrar irritaciones.

Por último, queremos resaltar la importancia de incluir el yodo al 0,5% en vaselina, y no sólo la PVP-I al 10%, como alérgeno a testar ante la sospecha de alergia de contacto a derivados yodados, ya que de no ser así no habríamos llegado al diagnóstico de sensibilización al Betadine® en un 44% de nuestros pacientes. En el caso del Betadine® se debe explorar también con el nonoxinol-9 al 2% en agua, ya que este excipiente puede ser también el responsable de la sensibilización<sup>13</sup>, como fue el caso en uno de los pacientes de nuestra serie.

**Agradecimientos:** Agradecemos a los Laboratorios VIATRIS el habernos proporcionado los componentes del Betadine® para la realización de este estudio.

### Bibliografía

1. Brandao FM, Goossens A, Tosti A. Topical Drugs. In: Textbook of Contact Dermatitis, 3<sup>rd</sup> edition, Rycroft RJG et al. (eds), Berlin, Springer, 2001:687-723.
2. Marks JG Jr, Elsner P, De Leo V. Contact and Occupational Dermatology, 3<sup>rd</sup> edition. St. Louis, Mosby, 2002.
3. Shroff AP, Jones LK. Reactions to povidone-iodine preparations. JAMA 1980;243:230-1
4. Okano M. Irritant contact dermatitis caused by povidone-iodine. J Am Acad Dermatol 1989;20:860.
5. Dykes PJ, Marks R. An evaluation of the irritancy potential of povidone iodine solution: comparasion of subjective and objective assessment techniques. Clin Esp Dermatol 1992;17:246-9.
6. Lachapelle JM. Occupational allergic contact dermatitis to povidone-iodine. Contact Dermatitis 1984;11:189-190.
7. Tosti A, Vicenzi C, Bardazzi F et al. Allergic contact dermatitis due to povidone-iodine. Contact Dermatitis 1990;23:197-8.
8. Erdmann S, Hertl M, Merk HF. Allergic contact dermatitis from povidone-iodine. Contact dermatitis 1999;40:331-332.
9. Ancona A, Torre RS, Macotela E. Allergic contact dermatitis from povidone iodine. Contact dermatitis 1985;13:66-8.
10. Lee SK, Zhai H, Maibach H. Allergic contact dermatitis from iodine preparations: a conundrum.
11. Lachapelle J. Allergic contact dermatitis from povidone-iodine: a re-evaluation study. Contact Dermatitis 2005;52:9-10.
12. Kozuka T. Patch testing to exclude allergic contact dermatitis caused by povidone-iodine. Dermatology 2002;204:96-8.
13. Kazue Nishioka, Tokuji Seguchi, Hidetoshi Yasuno, Toshihiko Yamamoto, Kazuyuki Tominaga. The results of ingredient patch testing in contact dermatitis elicited by povidone-iodine preparations. Contact Dermatitis 2000;42:90-94

# Desarrollo de un Cuestionario Sobre Satisfacción del Paciente con los Tratamientos para Eccemas Crónicos de las Manos

HERAS F, ALOMAR A, CONDE-SALAZAR L, DE LA CUADRA J, RUIZ M, GIL-ALBERDI B, REGALADO F, HALBACH R.

## RESUMEN

Se comentan los pasos seguidos para la creación y validación de un cuestionario que pretende evaluar la satisfacción del paciente con los tratamientos existentes para los eccemas crónicos que se dan en las manos.

**Palabras clave:** eccema de manos; tratamientos; cuestionario; calidad de vida; satisfacción.

## ABSTRACT

*We explain the steps given to create and validate a questionnaire wich try to evaluate the satisfaction of the patient with the treatments for chronic hand dermatitis.*

**Key words:** hand eczema; treatments; questionnaire; quality of life; satisfaction

## Introducción

Las patologías eccematosas de origen endógeno que afectan las manos tienen un curso crónico, rebelde a los tratamientos e inciden de forma muy importante en la calidad de vida de los enfermos. No existen estudios que evalúen la satisfacción de estos pacientes con los tratamientos existentes. Por ello, se ha creado un cuestionario que pretende recoger la opinión del paciente acerca de los tratamientos actuales.

## Desarrollo del cuestionario

Se creó un grupo de expertos compuesto por cuatro dermatólogos, un psicólogo y un estadístico, que idearon las preguntas primigenias que debían formar parte del cuestionario. A continuación, se formaron dos grupos de ocho pacientes cada uno, quienes en reuniones confidenciales, moderadas por un psicólogo, hablaron libremente de los aspectos que más les preocupaban acerca de los tratamientos que utilizaban y de su calidad de vida. Estas opiniones se incorporaron al cuestionario en forma de nuevas preguntas.

El cuestionario fue posteriormente evaluado en un estudio piloto sobre 13 pacientes, con el fin de analizar la comprensión de las preguntas y el tiempo necesario para las respuestas. Tras la nueva modificación del cuestionario, se definieron claramente los criterios de inclusión y exclusión en el estudio, que en general consistieron en la selección de pacientes afectados de eccemas dishidróticos, hiperqueratósicos o pulpitis endógenas de más de tres meses de evolución y que no presentaran una importante implicación de ningún sensibilizante ni irritante. El tiempo mínimo de permanencia con el mismo tratamiento se estableció en un mes.

El cuestionario se remitió a un Comité Ético Hospitalario para su aprobación. Una vez aprobado, se invitó a todos los miembros del GEIDAC a participar en la recogida de datos sobre un total de unos 200 pacientes, de forma que se pudiera validar el cuestionario y obtener información acerca de la satisfacción del paciente en el tratamiento de estos eccemas crónicos.

### **Conclusiones**

La validación de este cuestionario está siendo un proceso complejo que ha requerido múltiples pasos y la participación de médicos, estadísticos, psicólogos y pacientes. Los grupos de pacientes, en los que se les invita a hablar libremente y de forma anónima, se han revelado como una fuente de información muy importante, no sólo para la realización del cuestionario, sino también para la

práctica clínica y el conocimiento de la psicología del enfermo en estas dermatosis. El cuestionario, una vez se haya validado tras el estudio sobre un número considerable de pacientes, esperamos que se vea reducido de forma considerable en el futuro y que pueda ser utilizado para comparar la satisfacción del paciente con nuevos tratamientos.

# Dermatitis Alérgica de Contacto Profesional por Acrilatos y Metacrilatos

SÁNCHEZ PÉREZ J, GONZÁLEZ DE ARRIBA A, GOIRIZ REBECA, GARCÍA DIEZ A.

*Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.*

## RESUMEN

**Introducción:** La prevalencia de la alergia de contacto a (met)acrilatos oscila entre el 5 y el 10% en dentistas y protésicos dentales con sospecha de dermatitis de contacto a los que se realizan pruebas epicutáneas. La sensibilización a (met)acrilatos se manifiesta principalmente como una dermatitis alérgica de contacto y en menos ocasiones como una dermatitis de contacto irritativa, fotodermatitis de contacto, angioedema, rinoconjuntivitis, asma, síntomas inespecíficos de mucosas, y la aparición de parestesias transitorias ó permanentes en los pulpejos de los dedos. **Caso clínico:** Mujer de 26 años, trabajadora de una empresa de óptica, con antecedentes personales de rinoconjuntivitis y asma bronquial extrínseca desde los 5 hasta los 7 años de edad, y alergia al polen desde los 5 años de edad. Refería que hacía varios meses notó la aparición de lesiones vesiculosas en pulpejos del I y II dedo de la mano derecha, pruriginosas, que se extendieron poco después al resto de pulpejos y dorso de falanges distales de los dedos de ambas manos. Estas lesiones aparecían tras la incorporación al trabajo, y desaparecían durante el periodo de baja laboral. Las pruebas epicutáneas con la serie estándar del GEIDCAC, la serie de (met)acrilatos (MP y MA de Chemotechnique), serie epoxi (Chemotechnique), serie de isocianatos (Chemotechnique) y los productos propios Transshade-SC Brown y Gray, que contenían acrilatos fueron positivas en D2 y D4 a 2-HEMA, EGDMA, 2-HPMA, DEGDA, TEGDA, resina epoxi cicloalifática y Transshade-SC Brown ®y Gray ®, y uno de sus componentes el glicidil metacrilato. **Comentarios:** El caso presentado corresponde a una dermatitis alérgica de contacto profesional relevante al glicidil metacrilato utilizado como agente endurecedor en el recubrimiento de los cristales de las gafas. En la revisión de la literatura, la dermatitis de contacto profesional por glicidil metacrilato es excepcional. En un trabajo se describen tres pacientes diagnosticados de dermatitis alérgica de contacto profesional al glicidil metacrilato utilizado en la síntesis de adhesivos anaerobios. También se ha publicado un caso de dermatitis alérgica de contacto profesional al glicidil metacrilato utilizado como emulgente para impregnar material textil y papel.

**Palabras clave:** (met)acrilatos, glicidil metacrilatos, cristales de gafas

## ABSTRACT

**Introduction:** The prevalence of contact allergy to (meth)acrylates ranges between 5 and 10 % in dentists and dental technician with suspicion of contact dermatitis in whom patch tests were conducted. The occupational allergic contact dermatitis is the most frequent clinical picture with subacute o chronic skin lesions, located generally in the fingertips of the hands, which they contact directly with the acrylic resin. Lesions can be observed distantly, supported the possibility of an airborne dermatitis or contact with the hands. We present a case of occupational allergic contact dermatitis to the glycidyl methacrylate used in the coating of the crystals of the glasses. **Case report:** A 26-year-old woman, worker of a company of optics, that in last two years her work was consisting of realizing a mixture with several chemical substances that they contain acrylates; that were coating it automatically in the surface of the crystals of the glasses. Several months ago he noticed the appearance of vesicles on fingertips of the first and the second finger of the right hand, itchy, that spread little later to the rest of both hands. These lesions disappeared in one month after the application of topics corticoids, during the period of vacations. Later he rejoined to the work in two occasions, and he noticed the appearance of clinical similar lesions: Patch tests with the Spanish standard series, (meth) acrylates series, epoxy series, isocyanates series (Chemotechnique) and the own products were positive at D2 and D4 to 2-HEMA, EGDMA, 2-HPMA, DEGDA, TEGDA, epoxy cycloaliphatic resin, own products and one of its components identified as

*glycidyl methacrylate. The patient changed working place inside his company, and after year and a half past, he has not returned to have dermatitis in the hands. Discussion: The reported case corresponds to an occupational allergic contact dermatitis with relevant established to the glycidyl methacrylate used as hardener agent in coating of the crystals of the glasses. In the review of the literature, the occupational allergic contact dermatitis for glycidyl methacrylate is exceptional. It was reported a paper with three patients diagnosed of occupational allergic contact dermatitis to the glycidyl metacrylate used in the synthesis of anaerobic adhesives. A case has been published of occupational allergic contact dermatitis to the glycidyl methacrylate used like emulsions to impregnate textile and paper material .*

**Key words:** (meth)acrylates, glycidyl methacrylate, glasses

### Introducción

Las resinas acrílicas son resinas de tipo termoplástico, formadas por derivados del ácido acrílico ( $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOH}$ ). Los monómeros de las resinas acrílicas son los ácidos acrílicos y metacrílicos y sus ésteres, el ácido cianocrílico y sus ésteres, las acrilamidas y el acrilonitrilo. La polimerización de los diferentes monómeros se produce mediante una reacción de tipo adición que tiene lugar tanto a temperatura ambiente como en caliente. Este proceso se acelera mediante la adición de iniciadores, aceleradores, catalizadores, y también exponiendo los monómeros a la luz ultravioleta, luz visible ó haz electrónico. Los monómeros acrílicos son más irritantes y sensibilizantes que los polímeros acrílicos<sup>1</sup>.

La dermatitis de contacto a los acrilatos y metacrilatos es cada vez más frecuente, siendo considerada actualmente como un problema de salud importante tanto por sus repercusiones clínicas como por los problemas terapéuticos que conlleva. La sensibilización de contacto se observa tanto en el ámbito profesional como en el no profesional<sup>2</sup>. Los dentistas y protésicos dentales son las profesiones que más se sensibilizan a los (met)acrilatos, seguida de la industria dedicada al recubrimiento y a la pintura, la imprenta, el laboratorio e la industria de la fibra del vidrio y la cosmética<sup>2</sup>. La prevalencia de la alergia de contacto a (met)acrilatos oscila entre el 5 y el 10% en dentistas y protésicos dentales con sospecha de dermatitis de contacto a los que se realizan pruebas epicutáneas. Sin embargo la prevalencia en otros grupos de trabajadores e incluso en series de pacientes que han recibido prótesis dentales es desconocida<sup>3</sup>.

La clínica de la sensibilización profesional a (meta)acrilatos predomina en varones y consiste habitualmente en un cuadro clínico de dermatitis de contacto alérgica, con lesiones eccematosas

subagudas ó crónicas, localizadas generalmente en los pulpejos de los dedos de las manos, que contactan directamente con la resina (met)acrílica. Pueden observarse lesiones eccematosas a distancia, en las que el alergeno se deposita en la piel a través de las manos ó de forma aerotransportada. La dermatitis de contacto irritativa a los (met)acrilatos puede ser clínicamente indistinguible de la alergia de contacto, aunque se localiza con mayor frecuencia en el dorso de las falanges. Ocasionalmente la alergia de contacto a (met)acrilatos se manifiesta como una fotodermatitis de contacto, y en forma de urticaria de contacto. En algunos pacientes, se presenta como angioedema, rinoconjuntivitis, asma y síntomas inespecíficos de mucosas. La aparición de parestesias transitorias ó permanentes en los pulpejos de los dedos, la onicólisis, la distrofia ungueal y la alteración en el color de la uña son cambios que también se observan en relación a la alergia de contacto a los acrilatos<sup>1,4</sup>. Presentamos un paciente con dermatitis alérgica de contacto profesional a (met)acrilatos utilizados como agentes endurecedores para el recubrimiento de los cristales de gafas.

### Caso Clínico

Mujer de 26 años, trabajadora de una empresa de óptica, con antecedentes personales de rinoconjuntivitis y asma bronquial extrínseca desde los 5 hasta los 7 años de edad, y alergia al polen desde los 5 años de edad. En los dos últimos años su trabajo consistía en realizar una mezcla con varias sustancias químicas que contenían acrilatos; y con dicha mezcla rellenaba unos inyectores que la aplicaban automáticamente para recubrir la superficie de los cristales de las gafas. La mezcla se endurecía inicialmente con luz ultravioleta y después con la aplicación de calor durante 120 minutos. Usaba

aproximadamente 10 pares de guantes de látex diarios. Refería que hacía varios meses notó la aparición de lesiones vesiculosas en pulpejos del I y II dedo de la mano derecha, pruriginosas, que se extendieron poco después al resto de pulpejos y dorso de falanges distales de los dedos de ambas manos. Estas lesiones desaparecieron en un mes tras la aplicación de corticoides tópicos, coincidiendo con el periodo de vacaciones. Al reincorporarse posteriormente al trabajo en dos ocasiones, notó la aparición de lesiones clínicas similares. Estas lesiones aparecían 24 horas después de la incorporación, y desaparecían en tres semanas tras permanecer ese periodo de baja laboral.

Se realizaron pruebas epicutáneas con la serie estándar del GEIDCAC, la serie de (met)acrilatos (MP y MA de Chemotechnique Diagnostics AB, Malmö, Suecia), serie epoxi (Chemotechnique Diagnostics AB, Malmö, Suecia), serie de isocianatos (Chemotechnique Diagnostics AB, Malmö, Suecia) y las resinas acrílicas que utilizaba Transshade-SC Brown® y Gray® disueltas al 1% en vaselina. Las sustancias que resultaron positivas en D2 y D4 fueron 2-HEMA, EGDMA, 2-HPMA, DEGDA, TEGDA, resina epoxi cicloalifática y Transshade-SC Brown® y Gray®. Posteriormente se parchearon los dos componentes identificados en la ficha técnica de las resinas acrílicas

utilizadas por el paciente (glicidil metacrilato, y dimetacrilato etoxilado bisfenol A) resultando positivo el glicidil metacrilato al 0.1% en acetona (++) y al 0.05% (+). 45 controles con glicidil metacrilato al 0.05% en acetona fueron negativos.

La paciente tras ser diagnosticada de dermatitis alérgica de contacto profesional por (met)acrilatos cambió de puesto de trabajo dentro de su empresa. Desde entonces, hace año y medio, no ha vuelto a tener lesiones en las manos.

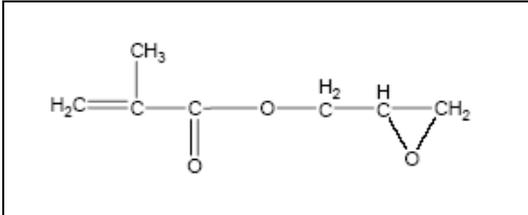
### Comentarios

El caso presentado corresponde a una dermatitis alérgica de contacto profesional relevante al glicidil metacrilato utilizado como agente endurecedor en el recubrimiento de los cristales de las gafas. Al glicidil metacrilato (CAS Número:106-91-2) también se le conoce por múltiples sinónimos (Tabla 1), y la fórmula estructural de esta sustancia se representa en la Figura 1. Tiene múltiples aplicaciones, utilizándose sobre todo en la síntesis de productos químicos intermedios, y además se utiliza en la síntesis de adhesivos, como diluyente de resinas epoxi, como emulgente para impregnar material textil y papel, como copolímero para los test de inmunoaglutinación, en líquido de cromatografía, y en resinas dentales y en cemento óseo<sup>5</sup>.

**Tabla 1. Sinónimos del glicidil metacrilato**

● 1-Propanol, 2,3-epoxy-, methacrylate	● Glycidol methacrylate
● 2,3-Epoxy-1-propanol, methacrylate	● Glycidyl alpha-methylacrylate
● 2,3-Epoxypropyl methacrylate	● Glycidyl alpha-methyl acrylate
● 2,3-Epoxypropyl methacrylic acid ester	● Glycidyl alpha-methylacrylate
● 2-((Methacryloxy) methyl) oxirane	● Glycidyl Methacrylate
● 2-Methyl-2-propenoic acid, oxiranylmethyl ester	● Light Ester G
● 2-Propenoic acid, 2-methyl-, oxiranylmethyl ester	● Methacrylate de glycidyle
● 2-Propenoic acid, 2-methyl-, oxiranylmethyl ester, homopolymer	● Methacrylic acid, 2,3-epoxypropyl ester
● Acriester G	● Methacrylic acid, 2,3-epoxypropyl ester [QR]
● Blemmer G	● Polyglycidyl methacrylate
● Blemmer GMA	● SR 379
● CP 105	● SY Monomer G

En la revisión de la literatura, la dermatitis de contacto profesional por glicidil metacrilato es excepcional<sup>5,6</sup>. Se ha publicado un caso de dermatitis alérgica de contacto profesional al glicidil metacrilato utilizado como emulgente para impregnar material textil y papel<sup>5</sup>. Se ha reportado un trabajo con tres pacientes diagnosticados de dermatitis alérgica de contacto profesional al glicidil metacrilato utilizado en la síntesis de adhesivos anaerobios<sup>6</sup>.



**Figura 1.** Fórmula estructural del glicidil metacrilato.

En los dos trabajos publicados las pruebas epicutáneas con glicidil metacrilato se realizaron al 1% en vaselina<sup>6</sup> y al 0.1 y 0.05% en acetona<sup>5</sup>. En nuestro paciente el glicidil metacrilato fue parcheado al 0.1 y 0.05% en acetona, interpretándose el parche como alérgico al resultar negativo en los controles. Es difícil saber si la sensibilización de contacto a los otros (met)acrilatos, 2-HEMA, EGDMA, HPMA, DEGDA y TEGDA encontradas en nuestro caso, representan una sensibilización concomitante, una verdadera reacción cruzada entre ellas ó se trata de una sensibilización a impurezas comunes contenidas en las sustancias descritas, como ha sido reflejado en la literatura<sup>3,7</sup>. No hemos encontrado relevancia para la sensibilización de contacto a la resina epoxi cicloalifática.

La concentración de las pruebas epicutáneas utilizadas para parchear los (met)acrilatos ha variado en las últimas décadas, siendo la concentración actualmente recomendada de 0.1% en vaselina para los acrilatos y 2% en vaselina para los metacrilatos<sup>8</sup>. Es importante no parchear a concentraciones más elevadas para evitar el riesgo de sensibilización activa, y tampoco usar algunos acrilatos que ya se han apartado de la serie estándar por su alta capacidad sensibilizante<sup>9</sup>. Se ha propuesto el 2-HEMA<sup>3</sup>, como un marcador de la sensibilización de contacto a los (met)acrilatos utilizados en la profesión dental y en pacientes que han recibido prótesis dentales, aunque en otros estudios que han sido revisados por Goon AT

y col<sup>3</sup> también se han incluido las siguientes sustancias químicas como marcadores de los acrilatos: EGDMA; MMA y TREGDMA. Es importante realizar la lectura tardía de las pruebas epicutáneas ya que si no se realiza se dejarían de detectar según un estudio hasta el 25% de las sensibilizaciones de contacto. Hay que tener en cuenta que las pruebas epicutáneas positivas que se observan más allá del décimo día no implican obligatoriamente una sensibilización activa<sup>8</sup>, por lo que la interpretación de las pruebas debe ser muy cuidadosa.

**Tabla 2. Problemas relacionados con las hojas de seguridad (recogido de Kanerva et al<sup>10</sup>)**

- No se declaran las sustancias químicas que están a bajas concentraciones.
- Impurezas presentes en la materia prima
- Producto final parcialmente polimerizado
- Los componentes pueden descomponerse
- Los residuos se pueden contaminar
- Falta de control en el proceso de manufacturación
- Adición intencionada de sustancias químicas no declaradas.

La información que se obtiene con las láminas de seguridad de los productos utilizados en ambiente laboral es generalmente inadecuada (Tabla 2), ya que entre otras razones no se declaran todas las sustancias químicas que componen las resinas<sup>10</sup>. La protección física adecuada con mascarilla, vestimenta y guantes 4H (Safety, A/S Dinamarca) es la medida más importante para la prevención primaria y secundaria de la sensibilización a acrilatos<sup>7</sup>. Los guantes de látex, vinilo, polietileno y nitrilo no evitan la aparición de las lesiones en pacientes sensibilizados, como hemos observado en nuestro paciente que a pesar de utilizar habitualmente guantes de látex presentaba lesiones en los dedos y en las manos.

### Bibliografía

1. Björkner B, Pontén A, Zimerson E, Frick M. Plastic materials. En: PJ Frosch, T Menné, JP Lepoittevin (eds). Contact Dermatitis. Berlin, Heidelberg, Nueva York: Springer Verlag, 2006; 584-613.

2. Geukens S, Goossens. Occupational contact allergy to (meth)acrylates. *Contact Dermatitis* 2001; 44,153-159.
3. Goon AT, Isaksson M, Zimerson E, Goh CL, Bruze M. Contact allergy to (meth)acrylates in the dental series in southern Sweden: simultaneous positive patch test reaction patterns and possible screening allergens. *Contact Dermatitis*. 2006;55:219-26.
4. Conde Salazar L y Romaguera C. *Dermatitis de contacto por resinas y plásticos*. Barcelona: E. Carreras Ginjaume, 1986.
5. Matura M, Poesen N, de Moor A, Kerre S, Dooms-Goossens A. Glycidyl methacrylate and ethoxyethyl acrylate: new allergens in emulsions used to impregnate paper and textile materials. *Contact Dermatitis*. 1995;33:123-4.
6. Dempsey KJ. Hypersensitivity to Sta-Lok and Loctite anaerobic sealants. *J Am Acad Dermatol*. 1982;7:779-84.
7. Rustemeyer T, Frosch PJ. Occupational skin diseases in dental laboratory technicians. (I). Clinical picture and causative factors. *Contact Dermatitis*. 1996;34:125-33.
8. Isaksson M, Lindberg M, Sundberg K, Hallander A, Bruze M. Contact Dermatitis. The development and course of patch-test reactions to 2-hydroxyethyl methacrylate and ethyleneglycol dimethacrylate. 2005;53:292-7.
9. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. Occupational skin allergy in the dental profession. *Dermatol Clin* 1994;12:517-532.
10. Kanerva L, Henriks-Eckerman ML, Jolanki R, Estlander T. Plastics/acrylics: material safety data sheets need to be improved. *Clin Dermatol*. 1997;15:533-46.

# Un Nuevo Caso de Sensibilización a Reveladores de Fotografía

ARMARIO HITA JC, FERNÁNDEZ VOZMEDIANO JM

*Servicio Dermatología. Hospital Universitario Puerto Real.*

## RESUMEN

Las dermatosis ocupacionales en trabajadores de fotografía son poco frecuentes en la actualidad. Los alérgenos habituales son los reveladores de color CD-2, CD-3 y CD-4. Estos productos pueden producir erupciones liquenoides y eczematosas. El caso que presentamos se trata de un paciente varón de 35 años, trabajador en una empresa de revelados de fotografía desde hacía 2 años. En el momento de la consulta presentaba lesiones eczematosas que afectaban la mano derecha y ambos miembros superiores con intenso prurito. Además se asociaba onicólisis de todas las uñas de la única mano que tenía el paciente. Se realizaron pruebas epicutáneas (batería estándar del GEIDC y específica para fotografía), con resultados positivos intensos para los reveladores de color CD2, CD3, CD4 y TSS, así como moderado para hidroxilamonio. Se instauró tratamiento con corticoterapia oral y tópica y cese de la actividad laboral relacionada con el contacto con estas sustancias. Con este proceder se consiguió la resolución completa de las lesiones cutáneas sin recidiva. La sensibilización múltiple a reveladores de fotografía es un fenómeno poco frecuente y cada vez lo será menos por la introducción de la fotografía digital, pero se debe sospechar su diagnóstico en pacientes con lesiones eczematosas o liquenoides crónicas de miembros superiores que trabajen o sean aficionados a la fotografía y al revelado de las mismas.

**Palabras clave:** dermatitis de contacto alérgica, fotografía, reveladores, CD2, CD3, CD4, TSS, hidroxilamonio.

## ABSTRACT

*Occupational dermatoses in photography workers are quite rare nowadays. The usual allergens are colour developers CD-2, CD-3 and CD-4. These products could provoke lichenoid and eczematous eruptions. We present the case of a 35 year old male patient, who had been working in a photography development company for two years. He presented eczematous lesions on the right hand and both upper members with intense itch. Onycholysis in every nail of the only hand the patient had was also associated. Epicutaneous tests were carried out (standard GEIDC battery and specific for photography), with intense positive results to colour developers CD2, CD3, CD4 and TSS, as well as moderate positive result to hydroxyl ammonia. The treatment consisted on oral and topic corticotherapy and the suspension of any working activity involving contact with these substances. We achieved the complete resolution of the skin lesions with no recidivation. Multiple sensitizations to film developers is a more and more rare phenomenon due to the introduction of digital photography, it should be suspected in patients with chronic eczematous or lichenoid lesions on upper members working or being fond of photography and film development.*

**Key words:** allergic contact dermatitis, photography, developers, CD2, CD3, CD4, TSS, hydroxyl ammonia.

## Introducción

Las dermatosis ocupacionales entre los trabajadores en fotografía se conocen desde principios de siglo XX. Muchas de las sustancias químicas que se utilizan en el procesamiento de las películas fotográficas son agentes irritantes o alérgenos, como los reveladores de color metol, hidroquinona, formaldehído, etilendiamina y los cromatos<sup>1</sup>. De

especial interés son los reveladores de color (CD-2, CD-3 y CD-4) que son derivados de la parafenilendiamina. Estos productos pueden producir erupciones de tipo liquen plano, además de dermatitis alérgica de contacto con lesiones de eczema. Los primeros casos de sensibilización a estos reveladores de color fueron descritos por Buckley<sup>2</sup> y Graciansky<sup>3</sup> en 1.958.

### Caso Clínico

Paciente varón de de 35 años de edad, con antecedente personal de amputación traumática de miembro superior izquierdo a la altura de la articulación del codo, sin antecedentes de alergia de contacto previa, ni antecedentes atópicos personales o familiares, que era trabajador en una empresa de revelados de fotografía desde hacía 2 años. Su trabajo consistía en la reposición y cuidado del almacén, así como en efectuar la limpieza y repuesto de las máquinas del laboratorio de revelado fotográfico. Antes de este trabajo sólo había realizado actividades relacionadas con pintura sin pertenecer a ninguna empresa en concreto.

A los 6 meses de comenzar a trabajar en el laboratorio fotográfico empieza una historia de lesiones liquenoides y eczematosas de la mano y miembros superiores con intenso prurito y tendencia a la diseminación (Fig 1). A la exploración se observó onicólisis de todas las uñas de la mano (Fig 2). Estas lesiones mejoraban durante el periodo de vacaciones y en los fines de semana, pero volvían a aparecer o a empeorar a los 2 o 3 días de la reincorporación a su actividad laboral. Aunque el paciente utiliza un guante de goma para protegerse, no apreciaba mejoría de las lesiones y el uso de estos guantes no podía ser permanente por las características de su actividad. Estaba en contacto de forma habitual con blanqueadores, reveladores, fijadores, estárter y estabilizadores para revelado en papel o película, blanco y negro o color, sin poder precisar con exactitud ni la marca ni la composición de todos esos productos.



**Fig 2.** Afectación ungueal asociada a la erupción cutánea.



**Fig 1.** Lesiones eczematosas y liquenoides en las zonas de contacto con el agente sensibilizante.

Se instauró tratamiento con corticoterapia oral (prednisona 0.5 mg/kg/día en terapia pulsátil durante un mes) y tópica (propionato de clobetasol 0.5% crema, 2 veces al día durante 10 días). Este proceder junto al cese de la actividad laboral relacionada con el contacto con estas sustancias nos permitió conseguir la resolución completa de las lesiones cutáneas sin recidiva.

Superada la fase aguda de la enfermedad y suspendido el tratamiento oral y tópico, procedimos a realizar pruebas epicutáneas con la batería estándar del GEIDC y específica para Fotografía, utilizando alergenos de Chemotechnique® aplicados en Finn Chamber®. Se realizaron lecturas a las 48 y 96 horas, siguiendo las normas estándares del GEIDC. Obtuvimos respuestas positivas intensas para los reveladores de color CD2, CD3 y CD4, 4-amino-N,N-dietilnilina sulfato (TSS) y moderada para sulfato de hidroxilamonio (Fig 3).

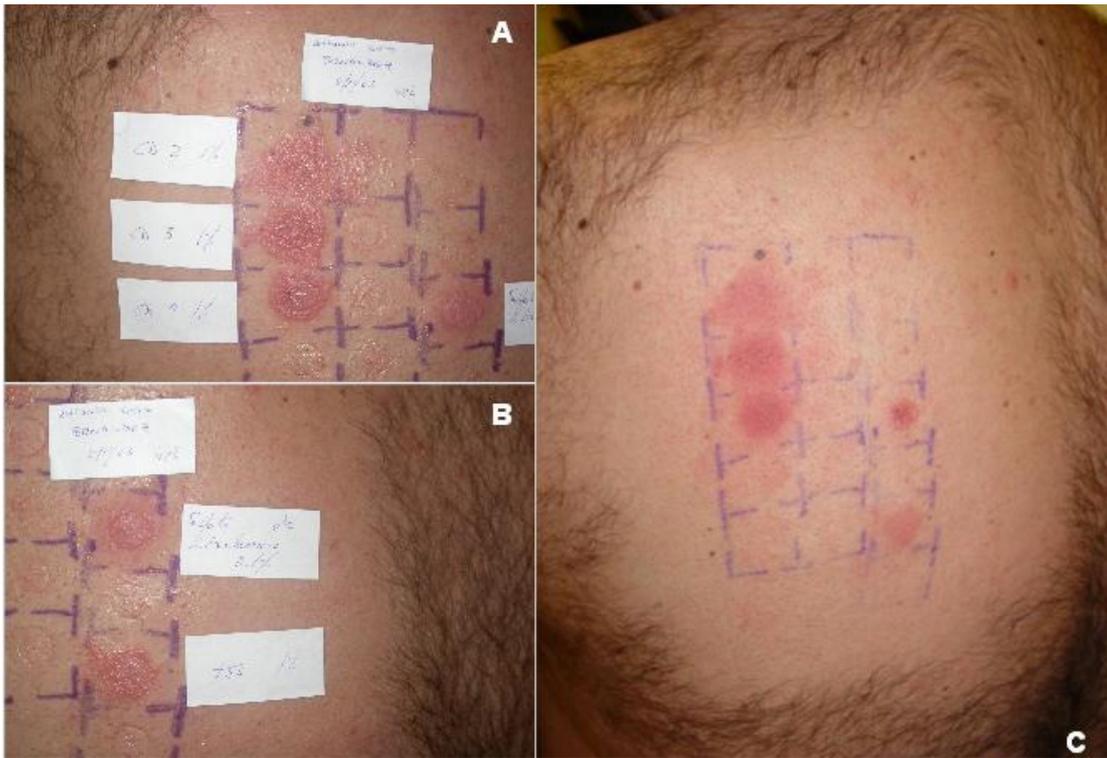


Fig 3. Resultado de las pruebas epicutáneas.

### Discusión

Algunas de las sustancias químicas utilizadas en fotografía son sensibilizantes de contacto, sobre todo aquellas que se utilizan para el revelado en color.

#### 1. Revelado en blanco y negro

Se encuentran alérgenos potenciales en muchas de las soluciones utilizadas, pero el sensibilizante más importante es el metol.

**Promotores y rellenos:** los promotores y rellenos suelen ser soluciones acuosas alcalinas de composición similar, excepto que los rellenos suelen estar más concentrados y tienen un pH más alto. La mayor parte de estas sustancias químicas son fenoles, algunas son aminas primarias. Incluyen hidroquinona, resorcinol, pirocatecol, pirogallol, floroglucinol, metol (p-metilaminofenol sulfato), fenidona (1-fenil-2-pirazolidinona) y amidol (2,4-diaminofenol dihidrocloruro).

**Fijadores:** son soluciones acuosas de tiosulfato sódico con ácido acético, hidróxido sódico y ácido bórico, ninguno de los cuales son

sensibilizantes. El metabisulfito sódico puede estar presente y actuar como sensibilizante débil.

**Blanqueadores:** se usan para el procesamiento inverso y pueden contener ferricianuro potásico, bromuro sódico, fosfato anhídrido disódico y cristales de fosfato. Algunas formulaciones antiguas incluían también el dicromato potásico.

**Limpiadores y eliminadores de tinta:** A menudo son soluciones diluidas de ácido sulfúrico y contienen dicromato potásico.

**Otras sustancias químicas:** Otros sensibilizantes químicos usados en fotografía incluyen: formaldehído, glutaraldehído, etilendiamina, salicilaldoxima y compuestos triazina<sup>4</sup>.

#### ✓ Comunicación de casos

Los primeros casos de dermatitis en fábricas fotográficas se estudiaron en Sofía por Popchristov, Balevska y Michajlov en 1.957. Estos autores detectaron que una de las principales causas eran un adhesivo de acetona y los reveladores de películas de color. De menor importancia eran los ácidos, los disolventes y los reveladores para blanco y negro<sup>5</sup>. En Londres, un trabajador de una compañía fotográfica desarrolló una dermatitis de contacto en las manos

relacionada de forma directa con su trabajo. En este caso el alérgeno fue la salicilaldoxima 0.1% aunque también existía una respuesta positiva a mercurio<sup>6</sup>. En otro caso, el alérgeno fue un endurecedor de triazina<sup>7</sup>.

Se ha descrito un caso de dermatitis de contacto y asma secundario a la inhalación de metabisulfito sódico en un técnico de fotografía<sup>8</sup>. También se han comunicado casos de *liquen plano* asociados a sensibilización a TSS (4-amino-N, N-dietilalanina sulfato). Aunque esta sustancia química es típica de los reveladores de color, de forma reciente se está introduciendo en los sistemas de revelado rápido en blanco y negro. Estas lesiones pueden aparecer desde el principio o bien en el transcurso de una dermatitis de contacto alérgica crónica que comenzó con morfología de eczema<sup>9</sup>.

## 2. Reveladores de color

La capacidad de los reveladores de color para producir una dermatitis de contacto, que en la mayor parte de los casos toma morfología de liquen plano, fue descrita por primera vez por Graciansky<sup>3</sup> en Francia y Buckley<sup>2</sup> en Estados Unidos. La tendencia creciente de estos casos cesó cuando se introdujeron los sistemas automáticos de revelado de fotografía, y en la actualidad sólo se comunican casos esporádicos en pequeñas fábricas o entre fotógrafos amateurs. Los reveladores de color incluyen:

- **KODACK:** CD1 (4-N,N-dietil-fenilendiamina monohidrocloruro), CD2 (4-N,N-dietil-2-metilfenilendiamina monohidrocloruro), CD3 (4-(N-etil-N-2-metanesulfonilaminoetil)-2-metilfenilendiamina sesquisulfato monohidrato), CD4 (4-(N-etil-N-2-hidroxietil)-2-metilfenilendiamina sulfato) y CD6 (4-amino-N-etil(2-metoxietil)-m-toluidina di-p-tolueno sulfonato)
- **AGFA:** TSS (4-amino-N-dietilalanina sulfato)
- **ILFORD:** MI-210 (N-etil-N-(5 hidroxil-amil)-p-fenilendiamina hidrogeno sulfato)

### ✓ Comunicación de casos

La sensibilización para estas sustancias químicas se han comunicado sobre todo para CD2<sup>10,11</sup>. De forma menos frecuente se han comunicado casos de CD3<sup>12</sup> y un caso para TSS<sup>13</sup> y para MI 210<sup>12</sup>. La hidroxilamina sulfato es un sensibilizante poco frecuente entre los reveladores de color. Es responsable de la aparición de eczema y también se ha descrito el desarrollo de onicólisis<sup>14</sup>. La aparición de sensibilización múltiple es un hecho poco

frecuente<sup>15</sup>, y tampoco se ha descrito la sensibilización cruzada con PPD<sup>16</sup>.

Al principio, antes del uso de medidas de protección y prevención, la sensibilización a los reveladores de color era frecuente, y se describió una incidencia del 25% en algunas fábricas estudiadas<sup>2</sup>. Sin embargo, estudios posteriores han puesto de manifiesto que la modernización de las técnicas de revelado y la introducción de medidas técnicas encaminadas a reducir la exposición a sustancias químicas ha producido una disminución significativa de la incidencia y gravedad de las dermatosis ocupacionales en el campo de la fotografía<sup>1</sup>.

Estos productos pueden dar lugar al desarrollo de lesiones de eczema y de erupciones liquenoides. En algunos pacientes existen signos clínicos de ambos procesos. Las erupciones liquenoides suelen empezar alrededor del pliegue de las uñas y en las caras laterales de los dedos y desde ahí se extienden a las manos, brazos, cara, cuello, genitales y otras zonas cubiertas. Es posible identificar en las lesiones las estrías de Wickham<sup>17</sup>, y de forma rara, se puede afectar incluso la mucosa oral<sup>11</sup>. Es típico que se produzca una hiperpigmentación residual durante el proceso de curación, de forma similar a lo que ocurre con el liquen plano clásico y la histología corresponde a la del liquen plano, aunque existen algunos rasgos que facilitan su diagnóstico diferencial, como la presencia de espongiosis, eosinofilia y un infiltrado inflamatorio menos intenso<sup>18</sup>. Se han descrito casos de erupciones liquenoides secundarias al contacto con TSS y con prueba epicutánea negativa, lo que podría estar relacionado con un mecanismo no alérgico en la aparición de algunas de estas erupciones<sup>19</sup>. También se ha descrito dermatitis de contacto aerotransportada en un paciente trabajador en un revelador fotográfico completamente automatizado y que desarrolló lesiones típicas de eczema sólo en la cara, con pruebas epicutáneas positivas a CD2, CD3 y CD4<sup>20</sup>.

El pronóstico de estos pacientes es bueno, una vez que se evita por completo el contacto con estas sustancias. Las lesiones desaparecen en el transcurso de semanas a pocos meses, aunque se han descrito casos de persistencia de las lesiones hasta los 6-12 meses<sup>17</sup>.

### Conclusiones

Se trata de una patología aún vigente, pero por poco tiempo ya que la fotografía digital está terminado por completo con las películas tradicionales de fotografía en blanco y negro, de color y diapositivas. De hecho la revisión bibliográfica termina en los años noventa y no hay nuevas publicaciones en la década actual. Se están produciendo el cierre de fábricas dedicadas a la fabricación de películas y empresas de revelado de las mismas. Marcas de reconocido prestigio como Kodak tiene graves problemas económicos y otras como Agfa están a punto de desaparecer. Sin embargo todavía es posible seguir viendo algunos casos ya que aún se está manteniendo esta actividad industrial. Este caso es un ejemplo de la actualidad que aún tiene este tipo de procesos.

### Bibliografía

1. Liden C. Occupational dermatoses at a film laboratory. *Contact Dermatitis* 1989;20:191-200.
2. Buckley WR. Lichenoid eruptions following contact dermatitis. *Arch Dermatol* 1958;78:454-457.
3. De Graciansky P, Boule S, Quercy P, Cardot JL. Éruptions lichénoïdes et lichens plans vrais chez les ouvriers du développement des films en couleurs. *Bull Soc Franç Derm Syph* 1958;65:498-504.
4. Cronin E. Contact Dermatitis. William Clowes Ltd: London, 1980:839-878.
5. Popchristov P, Balevska N, Michajlov P. Berufsdermatitiden und allgemeine Schädigungen bei Arbeitern in filmerzeugenden Laboratorien. *Berufsdermatosen* 1957;5:70.
6. Calnan CD. Salicylaldoxime. *Contact Dermatitis Newsletter* 1967;1:17.
7. Baker H. Contact dermatitis – triazine film hardener. *Transactions of the St. John's Hospital Dermatological Society* 1971;57:243.
8. Jacobs MC, Rycroft RJG. Contact dermatitis and asthma from sodium metabisulfite in a photographic technician. *Contact Dermatitis* 1995;33:65-66.
9. Roed-Petersen J, Menné T. Allergic contact dermatitis and lichen planus from black and white photographic developing. *Cutis* 1976;18:699.
10. Mandel EH. Lichen planus-like eruptions caused by a color-film developer. *Arch Dermatol* 1960;81:516.
11. Miranda A, García Muñoz M, Quiñones PA, Pérez-Oliva N. Liquen plano por revelador CD2. *Actas Dermato-Sifiliogr* 1978;69:127.
12. Fry L. Skin disease from colour developers. *Br J Dermatol* 1965;77:456.
13. Knudsen EA. Lichen planus-like eruptions caused by color developer. *Arch Dermatol* 1964;47:393.
14. Goh CL. Allergic contact dermatitis and onycholysis from hydroxylamine sulphate in colour developer. *Contact Dermatitis* 1990;22:109.
15. Aguirre A, Landa N, González M, Díaz Pérez JL. Allergic contact dermatitis in a photographer. *Contact Dermatitis* 1992;27:340-341.
16. Sánchez Pérez J, Álvarez Ruiz S, Ballesteros M, García Díez A. Dermatitis de contacto alérgica profesional por reveladores de color del proceso de revelado automático. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96:261-263.
17. Canizares O. Lichen planus-like eruption caused by colour developer. *Arch Dermatol* 1959;80:81.
18. Brancaccio RR, Cockerell CJ, Belsito D, Ostreicher R. Allergic contact dermatitis from color film developers: Clinical and histologic features. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:827-830.
19. Menezes Brandao F. Colour developers and lichen planus. *Contact Dermatitis* 1986;15:253.
20. Marini Bettolo Marconi P, Campagna G, Fabri G, Schiavino D. Allergic contact dermatitis from colour developers used in automated photographic processing. *Contact Dermatitis* 1999;40:109-117.

# Dermatitis Alérgica de Contacto por Vitaminas Presentes en Cosméticos

FERNÁNDEZ, REDONDO V, RAMÍREZ SANTOS A, CONCHEIRO J, TORIBIO J.

*Servicio Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario.*

*Facultad de Medicina. Santiago de Compostela*

## Resumen

Se aportan tres nuevos casos de dermatitis alérgica de contacto por cosméticos faciales siendo el alérgeno desencadenante una vitamina presente en los mismos. En el primer caso, una mujer fue diagnosticada de reactivación de rosácea cuando lo que presentaba era una alergia de contacto por alpha-tocoferol (Vit.E) presente en una crema protectora. El segundo y tercer caso se corresponden con una dermatitis palpebral eczematosa y aguda en relación con vitamina K1 presente en cremas especiales para contorno de ojos. La realización de pruebas epicutáneas con el producto "tal cual", con la individualización de los diferentes componentes así como el ROAT fueron decisivas para el diagnóstico definitivo.

**Palabras clave:** dermatitis alérgica de contacto, vitaminas, cosméticos

## Abstract

*We report three new cases of allergic contact dermatitis due to vitamins containing in cosmetic creams. The first patient was diagnosed of worsening rosacea, but she presented a contact allergy to alfa-tocopherol presenting in a moisturizing cream. The second and third cases were eyelids acute eczematous dermatitis from vitamin K presenting in eyelid lifter creams. Patch-test with the product "as is", individual components and ROAT were useful for the last diagnosis.*

**Key Words:** allergic contact dermatitis, vitamins, cosmetics

## Introducción

El concepto de cosmético queda definido y regulado, así como la notificación de sus ingredientes, por la Legislación Europea en 1996 (DOCE, L132 del 1 de junio de 1996).

El empleo de sustancias múltiples en el cuidado de la piel sana, el "culto a la imagen", los tratamientos anti-envejecimiento, el intrusismo, la publicidad engañosa, son factores que están influyendo en un aumento en la incidencia de reacciones adversas frente a los productos dirigidos a mejorar nuestro aspecto. Las dermatitis alérgicas de contacto a diferentes componentes de cosméticos están bien documentadas pero creemos que un número importante de las mismas no están reflejadas en la bibliografía especializada por la escasa importancia que los pacientes y sus médicos (atención primaria y especialistas) prestan a estos procesos. La retirada de productos por la notificación de reacciones adversas que ocurre en otros países de la comunidad europea

no es excluyente para su distribución y venta en España.

## Casos clínicos

### Caso 1

Mujer de 26 años de edad, ama de casa sin antecedentes personales o familiares de interés. Diagnosticada de Acné Rosácea desde dos años antes, se encontraba en remisión tras tratamiento con doxicilina oral y metronidazol tópico. Acude a la consulta por reactivación de sus problemas en área facial que la paciente relaciona con el uso de *Eucerin Hidroprotect<sup>®</sup>* crema, iniciado unas tres semanas antes. Niega el uso de cualquier otro producto cosmético o terapéutico.

Realizadas pruebas alérgicas de contacto con la batería Standard de GEIDCAC ampliada (lyral, tintes dispersos, primina), vehículos y emulgentes (Chemotecnique) y el producto propio, ha presentado una positividad exclusivamente para la crema

sospechosa "tal cual". La individualización de 22 productos presentes en la sustancia sospechosa, cedidos por el laboratorio fabricante, mostró una positividad para el alfa-tocoferol al 0,5% en vaselina. Dicha respuesta se mantuvo hasta 7 días más tarde. El ROAT fue positivo al 4º día y 20 controles realizados con la vitamina E resultaron negativos.

### Caso 2

Mujer 55 años, ama de casa. Diagnosticada desde su juventud de Psoriasis vulgar sin tratamiento en estos momentos Colelitiasis. Colectectomía. Histerectomía. Padre y tía con Psoriasis vulgar. Acude a consulta de forma preferente por presentar una dermatitis eczematosa subaguda periorcular, con progresión a zona malar, que su médico había tratado desde unos 10 días antes con hidrocortisona local y antihistamínicos orales. La paciente refería como posible desencadenante la aplicación en dicha zona, desde hacía un mes, de *Ureadin Facial contorno ojos*<sup>R</sup> (Isdin, Barcelona).

Realizadas pruebas epicutáneas con la batería estándar del GEIDCAC ampliada, con el producto propio "tal cual", series específicas de vehículos y cosméticos (Chemotecnique), mostró una positividad a las 96 horas para el Producto propio (++) y Níquel (++) . El ROAT fue positivo ya a las 48 horas. Individualizados los 30 componentes del *Ureadin Facial contorno de ojos*, facilitados por el laboratorio, la respuesta fue claramente positiva para la fitomenadiona (Vit. K1). Al desconocer la concentración de las sustancias presentes en la crema sospechosa, le fue aplicado un parche "tal cual" con 0,1 ml de Konakion<sup>R</sup>, mostrando una respuesta intensamente positiva ya a las 72 horas. Realizados 20 controles con Fitomenadiona no mostraron reacción alguna.

### Caso 3

Mujer, 28 años, comercial. Sin antecedentes personales de interés. Padre diagnosticado de Psoriasis en placas. Acude remitida por su médico de cabecera para valoración en la Unidad de Alergia de Contacto por haber presentado una dermatitis eczematosa aguda, afectando especialmente región palpebral inferior y que requirió tratamiento oral y tópico con corticoides sistémicos. La paciente relacionaba su proceso con la aplicación de *Auriderm K5*<sup>R</sup>, *crema*. (A.G. Farma SA. Madrid), tratamiento recomendado por farmacéutico para "bolsas" periorculares.

El estudio realizado para descartar una Dermatitis Alérgica de contacto incluyó la serie Standard ampliada del GEIDCAC, las series de Cosméticos y Vehículos (Chemotecnique) y el producto propio *Auriderm K5, crema*<sup>R</sup>. La lectura realizada a las 96 horas mostraba una positividad para el producto "tal cual" y el ROAT, también fue positivo a los 3 días. Solicitados los diferentes componentes de la crema, no fueron facilitados por el laboratorio proveedor por lo que se procedió a realizar un patch-test con fitomenadiona (Lab. Isdin) "tal cual", Konakion<sup>R</sup> 0,1% y alpha-tocoferol al 5% en vaselina. La respuesta fue positiva (++) para la vitamina K1 a las 48 y 96 horas. 20 controles a los que se le efectuó la prueba epicutánea con fitomenadiona resultaron negativos.

### Comentarios

Las necesidades diarias de Vit. E se estiman en unos 12-15 mgr/día, estando presente en brecol, espinacas, huevos, soja. El Acetato de tocoferol se emplea como antioxidante y antiinflamatorio siendo su uso frecuente en cremas hidratantes y filtros solares, tratamientos antiestrías, y en cremas para quemaduras. Existen múltiples ejemplos de la presencia de esta vitamina en el mercado de la dermocosmética por su posible efecto anti-envejecimiento y puede encontrarse sola o asociada a otras vitaminas (Tabla 1). De otra parte su origen puede ser natural como se ha demostrado en verduras o huevos pero es más frecuente la sintetizada de forma artificial. Su uso cada vez más frecuente en cremas "anti-envejecimiento" en su forma de Alpha-Tocoferol, aunque no demostrado en humanos, parece tener cierto efecto fotoprotector en cultivos celulares y en animales de laboratorio.

La Dermatitis alérgica de contacto por vitamina E ya fue descrita en el usuario en 1973<sup>1</sup>. Desde esa fecha hemos encontrado 16 referencias (PUBMED 1965-2006) que describían reacciones eczematosas localizadas y generalizadas, urticaria de contacto, en incluso eritema multiforme-like.

La vitamina K es necesaria para la síntesis de la Protrombina y de los factores IX y X de la coagulación. Está presente en vegetales de hoja verde, como las espinacas y se desconocen las necesidades diarias. La Vit. K tópica se recomienda para usos médicos en la prevención y tratamiento de la cirugía estética facial, pre y post liposucción, pre y

post escleroterapia, tras Láser CO<sub>2</sub> o colorante pulsado, púrpura medicamentosa o traumática. Es frecuente su presencia en cremas faciales y en contorno de ojos: "anti rojece", pudiendo acceder a su compra en tiendas especializadas de

Dermatocosmética, Cosmética, Tiendas online, dado su empleo reconocido para "aclaramiento" de zonas purpúricas o eritematosas (Tabla 2).

**Tabla 1. Relación de productos "contorno de ojos" que llevan vit. E (Tocoferol) en su composición. (Base de Datos Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos,5-x-06)**

- Balsoderm bioscreen contorno de ojos CN 2474642
- Contorno ojos y labio al Aloe Farma Dorsch CN 2176379
- Contour match CN 2424043
- C.Vit parches contorno de ojos. CN 3298391
- Essential beauty eye and lip treatment cell. CN 2450868
- Lifactiv pro ojos. CN 3281614
- Martiderm gel contorno de ojos y labios. CN 2036661
- Miokine tratamiento antiarrugas periocular. CN 3199964
- Normocutan contorno de ojos, Carreras. CN 2128118
- Nutrof periocular. CN 1502001
- Prodigieux contorno de ojos. CN 1805249
- Redermic ojos. La Roche Posay. CN 2523685
- Reti-C contorno de ojos. CN 1756619
- Roc Retinol, vitamina A+C+E contorno de ojos. CN 3500418
- Roc Retin-Ox contorno de ojos. CN 1605276
- TPD parche Q 10 contorno de ojos. CN 3339791
- Viviar contorno de ojos. CN 3384759
- Viviar contorno de ojos, a la jalea real. CN 3385091

**Tabla 2. Relación de productos "contorno de ojos" que llevan vit. K1 en su composición. (Base de Datos Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos, 5-x-06)**

- K-vit: crema clarificante CN 3522946
- Cernor antiojeras, crema CN 3597371
- Fluid base K, crema antiojeras CN 2031265
- Quintessence serum atenuante ojeras CN 2335127
- Rilastyl lady crema contorno de ojos CN 1813831
- Ureadin gel crema contorno de ojos CN 3913423
- Auriderm K5, (Lab. AG Farma SA)

En la bibliografía revisada (PUBMED: 1965-2006) existían 24 referencias de dermatitis alérgica de contacto por vitamina K tanto en los usuarios, pacientes con alteraciones de la coagulación, como en profesionales (industria farmacéutica). Existen tres referencias recientes de reacciones adversas provocadas por la aplicación tópica de vit. K1 presentes en cosméticos, realizadas por autores españoles<sup>2,3</sup>.

La presencia de vitaminas en cosméticos debe de ser considerada como posible desencadenante en la Dermatitis Palpebral.

### **Bibliografía**

1. Aeling JL, Panagotacos PJ, Andreozzi RJ. Allergic contact dermatitis due to vitamin E aerosol deodorant. Arch Dermatol 1973; 108: 579-580.
2. Serra Baldrich E, Dalmau J, Pla C, Alomar A. Contact dermatitis due to clarifying cream. Contact Dermatitis 2005; 53:217.
3. Ruíz-Hornillos FJ, Prieto A, De Castro FJ, Martín E et al. Allergic Contact Dermatitis due to vitamin K1 contained in a cosmetic cream. Contact Dermatitis 2006; 55: 246-247.

# Dermatitis Alérgica de Contacto Sistémica por Mitomicina-C Intravesical

LAMOCA MARTÍN M, DELGADO MUCIENTES C, SANZ MUÑOZ C, MARTÍNEZ MORÁN C, SÁNCHEZ VELICIA L, GARRIDO RÍOS AA, ÁLVAREZ GARRIDO H, PERICET FERNÁNDEZ L, GALIANO MEJÍAS S, CASTRO GUTIÉRREZ B, TORRERO ANTÓN MV, MIRANDA ROMERO A  
*Servicio de Dermatología, Facultad de Medicina, Hospital Clínico Universitario de Valladolid*

## RESUMEN

Aproximadamente el 9% de los pacientes tratados con instilaciones vesicales de mitomicina C, desarrollan efectos secundarios cutáneos. La dermatitis es el más frecuente, y se localiza en palmas, región genital y perianal. En ocasiones son más extensas. De estas últimas sólo existen 15 casos publicados. Se cree que estas reacciones más extensas son causadas por la absorción de mitomicina C a través de la mucosa de la vejiga y mediadas por un mecanismo de hipersensibilidad tipo IV. Se expone el caso de un paciente varón de 68 años que tras la séptima instilación intravesical de mitomicina C, por un carcinoma papilar de vejiga, presentó lesiones cutáneas distribuidas en tronco y palmas, constituidas por placas eritematosas redondeadas de distintos tamaños con descamación fina periférica. Entre otros diagnósticos diferenciales se pensó en una pitiriasis rosada. Con la historia clínica dirigida y las pruebas epicutáneas que resultaron positivas establecimos el diagnóstico. Los pacientes que presentan reacciones cutáneas durante las instilaciones de mitomicina C deben ser debidamente estudiados para determinar su patogénesis y decidir si pueden o no seguir con el tratamiento, con el fin de evitar posibles reacciones generalizadas.

**Palabras clave:** Dermatitis de contacto sistémica, mitomicina C, pruebas epicutáneas.

## ABSTRACT

*Reports suggest that up to 9% of patients treated with mitomycin C intravesical instillation will develop cutaneous side-effects. Patients may present dermatitis on the palms, of the hand and dermatitis of the genitals and perianally, more widespread eruptions occur less frequently. This last distribution is suggestive of systemic contact dermatitis from mitomycin C absorbed from the vesical mucosa. Positive patch test demonstrates a type IV hypersensitivity reaction. We report a 68-year-old man with a papilar carcinoma of the bladder in treatment with mitomycin C intravesical instillation. After the seventh instillation, the patient developed skin lesions. Pink, oval macules of varying size confined to the trunk and palms with collarette of scale attached peripherally. Pityriasis rosea was suspected. A strongly positive patch test reaction was obtained with mitomycin C, therefore the diagnostic was made. Patients showing skin reaction during mitomycin C vesical instillation should be patch tested to make a decision whether the drug might be continued (toxic reaction) or discontinued (allergy reaction).*

**Key words:** Systemic contact dermatitis, mitomycin C, patch test.

## Caso Clínico

Se trata de un paciente varón de 68 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes personales de herniorrafia inguinal izquierda e hipercolesterolemia, sin antecedentes de enfermedades cutáneas y sin tratamientos habituales. Padece hematuria y síntomas urinarios de unos meses de evolución, por lo que se le realizó una cistoscopia en

la que se observaron dos tumores papilares pequeños en la base lateral derecha de la vejiga.

Tras la resección transuretral y diagnóstico anatomopatológico de carcinoma papilar de bajo grado, comenzó con instilaciones endovesicales de mitomicina-C semanales.

Acude a la consulta por una erupción pruriginosa en tronco y palmas de las manos de una semana de evolución y por malestar general.

En la exploración, observamos lesiones eritematosas, redondeadas, de configuración similar tanto en tronco como en raíz de extremidades superiores, cubiertas de una fina descamación periférica (Figura 1). En las palmas de las manos las lesiones eran eritematosas y descamativas, de localización central, mal

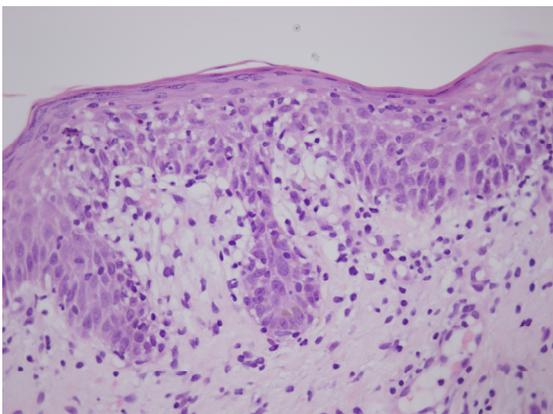
delimitadas. No presentaba lesiones en periné ni en genitales.

Solicitamos analítica y serologías, realizamos biopsia cutánea e iniciamos tratamiento con corticoides tópicos y antihistamínicos orales, resolviéndose el cuadro en una semana.



**Figura 1.** Lesiones eritematosas, redondeadas, de configuración similar tanto en tronco como en raíz de extremidades superiores, cubiertas de una fina descamación periférica.

La analítica fue normal, las serologías de lues, VIH, hepatitis, CMV, VEB y parvovirus fueron negativas. El estudio histopatológico mostró áreas de espongirosis, microvesiculación, edema de dermis superior e infiltrado medio linfocitario, compatible con eccema (Figura 2).



**Figura 2.** Áreas de espongirosis, microvesiculación, edema de dermis superior e infiltrado medio linfocitario, compatible con eccema.

Descartamos el diagnóstico de pitiriasis rosada al presentar una biopsia cutánea compatible con eccema, serologías negativas y una rápida resolución, en una semana, de las lesiones cutáneas. Interrogando de nuevo al paciente e insistiendo en la relación temporal con las instilaciones de mitomicina C, refiere que unas horas después de la sexta instilación presentó prurito de palmas que se resolvió espontáneamente y después de la séptima instilación presentó malestar general y erupción cutánea muy pruriginosa.

Esta cronología reafirmó nuestra sospecha sobre la implicación de la mitomicina-C. Por lo que decidimos realizar pruebas epicutáneas.

En los trabajos publicados hasta el momento hay cierto acuerdo en utilizar las pruebas epicutáneas con mitomicina-C a las siguientes concentraciones: 0.3%, 0.1% y 0.03% formuladas en agua y vaselina. Aplicamos estas concentraciones en nuestro paciente, obteniendo a las 96 horas los siguientes resultados: en agua, mitomicina 0.03% 2+, y al 0.1 y 0.3% 3+. En vaselina, mitomicina 0.03% 2+, y al 0.1 y 0.3% 3+ (Figura 3).



**Figura 3.** Pruebas epicutáneas positivas a mitomicina 0.03% ,0.1% y 0.3% en agua y vaselina.

Por lo que diagnosticamos al paciente de una dermatitis de contacto por mitomicina C.

Informamos a los urólogos, que decidieron suspender las instilaciones de mitomicina C y sustituirlas por instilaciones de adriamicina, permaneciendo el paciente sin lesiones cutáneas hasta la fecha.

### Discusión

La mitomicina C es un antibiótico antitumoral perteneciente al grupo de las aminoquinonas, es sintetizado por el hongo *Streptomyces Caespytosus* e inhibe selectivamente la síntesis de DNA<sup>1,2</sup>.

Las principales aplicaciones de la mitomicina C son en instilaciones intravesicales a una dosis de 40mg en 40 ml de s.f. en el tratamiento del carcinoma superficial de vejiga. Las instilaciones suelen ser semanales, de dos horas de duración y se recomienda a los pacientes una limpieza cuidadosa del periné y las manos para prevenir reacciones cutáneas<sup>3</sup>. También se utiliza en colirio, para el tratamiento de pterigion, granulomas conjuntivales y carcinoma in situ conjuntival y en la cirugía del glaucoma para prevenir la cicatrización

Los efectos secundarios de la mitomicina C son infrecuentes, casi siempre postoperatoria excesiva y reducir así el riesgo de fracaso de la operación<sup>4</sup>. Entre los efectos locales, se describen cistitis irritativa en un 10% y reacciones cutáneas en un 9%, éstas consisten en: dermatitis de contacto irritativa en las zonas de contacto produciendo dermatitis de manos y genitales con pruebas epicutáneas negativas, dermatitis de contacto alérgica produciendo dermatitis de manos y genitales y en este caso las pruebas epicutáneas serían positivas y dermatitis

de contacto sistémica o hematógena que se manifiesta como eccema de palmas y plantas, síndrome de babuino y eccema generalizado<sup>2,5,6,8</sup>.

La administración sistémica de una sustancia en un paciente sensibilizado previamente a ella por vía tópica, puede dar lugar a una dermatitis de contacto sistémica o hematógena.

Se ha demostrado la absorción de la mitomicina C a través de la mucosa de la vejiga, detectándose el 1% de la mitomicina administrada en la sangre y células presentadoras de antígeno en la mucosa de la vejiga<sup>6,7,10</sup>. Los pacientes pueden sensibilizarse a la mitomicina a través de la piel contaminada con orina, y posteriormente tras una administración sistémica pueden desarrollar una dermatitis de contacto sistémica<sup>6,7,9,11</sup>. También pueden sensibilizarse a través de la mucosa vesical, y tras la administración sistémica desarrollar, en este caso, una reacción alérgica con expresión cutánea y con pruebas epicutáneas positivas<sup>6,9</sup>.

Aunque es imposible precisar el mecanismo en cada caso, parece que las reacciones extensas son el resultado de una sensibilización transvesical, aunque la mucosa es más resistente a la sensibilización que la piel<sup>6,9,11</sup>.

Las manifestaciones cutáneas de la sensibilización a la mitomicina C son: eccema de palmas y plantas, síndrome de Baboon, que es una dermatitis de contacto sistémica con una distribución característica en nalgas, área anogenital, cara interna de muslos, axilas y cuello (clásicamente se ha relacionado con mercurio y eritromicina), eccema generalizado y describimos también como una nueva manifestación la erupción pitiriasis rosada like que desarrolló nuestro paciente<sup>2,5,6,8</sup>.

Según nuestra experiencia y los artículos publicados creemos que la mitomicina C es un importante sensibilizante de contacto. Aproximadamente el 9% de los pacientes tratados con instilaciones intravesicales desarrollaran efectos secundarios cutáneos, la mayoría causados por un contacto alérgico.

### Bibliografía

1. Thrasher JB, Crawford ED. Complications of intravesical chemotherapy. *Urologic Clinics of North America* 1992; 19:529-39
2. Nissenkorn I, Herrod H, Soloway MS. Side effects associated with intravesical mitomycin C. *Journal of Urology* 1981; 126:596-7
3. Christian Bolenz, Yanwei Cao, Mario Fernández Arancibia, Lutz Trojan, Peter Alken, Maurice

- Stephan Michel. Intravesical mitomycin C for superficial transitional cell carcinoma. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2006; 6:1273-1282
4. Cano J, Bartola E, Bofia S, Maurici J. Colirio de mitomicina C 0,03% en patologías del polo anterior ocular. *Anales de Oftalmología* 2003;11:34-37
  5. Vidal C, De la Fuente R, González Quintela A. Three cases of allergic dermatitis due to intravesical mitomycin C. *Dermatology* 1992; 184:208-209
  6. Antón C, De Groot AC, Jeans M, Conemans JS. Systemic allergic contact dermatitis from intravesical instillation of the antitumor antibiotic mitomycin C. *Contact Dermatitis* 1991; 24: 201-209
  7. Kunkeler L, Nieboer C, Bruynzeel DP. Type III and type IV hypersensitivity reactions due to mitomycin C. *Contact Dermatitis* 2000; 42:74-6
  8. Fisher AA. Allergic Contact Dermatitis to Mitomycin C. *Cutis* 1991; 47:225-27
  9. Fidalgo A, Lobo L. Allergic contact sensitization from intravesical mitomycin C, without dermatitis. *Dermatitis* 2004; 15:161-2
  10. Valsecchi R, Invertí G, Cainelli T. Mitomycin C contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1991; 24:70-71
  11. Gómez E, Borja J, Galindo PA, Feo F, Cortina P, Casanueva T, Santos O. Allergic contact dermatitis from mitomycin C. *Allergy* 1997; 52:687
  12. Cao Avellaneda E, López López AI, Maluff Torres A, Jiménez RM, Escudero Bragante JF, López Cubillana P, Prieto González A, Pérez Albacete M. *Actas Urológicas Españolas* 2005; 29:803
  13. Annick Barbaud. Drug match testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005; 209:209-16.

# Dermatitis alérgica de contacto en el tratamiento del glaucoma. Aportación de dos casos

ÁLVAREZ GARRIDO H, PERICET FERNÁNDEZ L, LAMOCA MARTÍN M, DELGADO MUCIENTES C, GARRIDO RÍOS AA, SÁNCHEZ VELICIA L, MARTÍNEZ MORÁN C, SANZ MUÑOZ C, MIRANDA ROMERO A.

*Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid*

## RESUMEN

La dermatitis alérgica de contacto a fármacos utilizados en el tratamiento del glaucoma por vía tópica es un hecho frecuente que presenta ciertas dificultades a la hora del diagnóstico. Presentamos el caso de dos pacientes remitidos a nuestro Servicio por sospecha de alergia de contacto a colirios para el tratamiento del glaucoma en los que las PAC realizadas en otros centros habían resultado varias veces negativas. Se estudiaron las baterías habituales de alérgenos (serie estándar del grupo español, serie de vehículos-excipientes y serie oftálmica) resultando negativas. Sin embargo, al realizar las pruebas epicutáneas y las pruebas epicutáneas con escarificación a los fármacos utilizados en el manejo del glaucoma, resultó positivo en un paciente la Apraclonidina y en el otro paciente resultaron positivas la Dorzolamida y el Timolol. Exponemos estos casos por la dificultad en el diagnóstico dada la alta frecuencia de falsos negativos en las pruebas epicutáneas clásicas y por la baja frecuencia de dermatitis alérgicas de contacto comunicadas con la Apraclonidina y Dorzolamida. Además es importante tener en cuenta la posibilidad de reacciones cruzadas y los falsos negativos, y ante la fuerte sospecha clínica insistir en la búsqueda.

**Palabras clave:** dermatitis alérgica de contacto, glaucoma, colirios, dorzolamida, apraclonidina, timolol, scratching patch test.

## ABSTRACT

*It is known that topic agents used in the treatment of glaucoma may cause allergic contact dermatitis. In this paper, we present two cases of allergic contact blepharoconjunctivitis, the first due to Apraclonidine and the second due to Dorzolamide and Timolol. Patch tests with standard series, vehicles and ophthalmic series were negative for both patients. However, patch tests and scratching patch tests with topic agents used in the treatment of glaucoma were positive to apraclonidine in the first case and to Dorzolamide and Timolol in the second case. Therefore, it is important to realize high frequency of negative patch testing. Alternative methods such as stripping and scratching patch tests may be more accurate because absorption is enhanced.*

**Key words:** contact dermatitis, glaucoma, eyedrops, dorzolamide, apraclonidine, timolol, scratching patch test.

## Introducción

La dermatitis alérgica de contacto debido a fármacos utilizados por vía tópica es un efecto adverso frecuente en el tratamiento del glaucoma, que provoca grandes dificultades en el manejo de estos enfermos al no poder retirar en muchas ocasiones la medicación responsable.

Nosotros aportamos un caso de blefaroconjuntivitis alérgica por Apraclonidina, y otro caso de blefaroconjuntivitis alérgica por Dorzolamida y Timolol.

## Casos Clínicos

### Caso 1.

Presentamos a una mujer de 55 años, que acude con un cuadro de un año de evolución de lesiones eczematosas palpebrales y conjuntivitis de forma bilateral, pero de forma más intensa en el ojo izquierdo.

Está en tratamiento de glaucoma desde hace dos años. Utiliza Timabak® (Timolol), Azopt® (Brinzolamida) y Xalatan® (Latanoprost) en ambos

ojos, y en el ojo izquierdo además utiliza lopimax® (Apraclonidina).

Se realizaron pruebas alérgicas con la serie estándar del grupo español, serie de vehículos-excipientes y la serie oftálmica (anestésicos, polidocanol al 3%, atropina sulfato al 3%, pilocarpina cloruro al 1%, edetato disódico al 1% y cloruro de

fenilefrina al 10%), resultando las lecturas a las 48 y 96 horas negativas. Se procedió entonces a realizar las pruebas epicutáneas y la técnica de scratching patch test con los fármacos específicos para el glaucoma, obteniendo los resultados recogidos en la tabla 1.

**Tabla 1. Resultados obtenidos en el caso 1**

	Día 2		Día 4	
Prueba epicutánea	Timolol 0,25%	-	Timolol 0,25%	-
	Timolol 0,5%	-	Timolol 0,5%	-
	Dorzolamida 1%	-	Dorzolamida 1%	-
	Dorzolamida 2%	-	Dorzolamida 2%	-
	Brinzolamida 1%	-	Brinzolamida 1%	-
	Latanoprost 0,005%	-	Latanoprost 0,005%	-
	Apraclonidina 0,5%	+	Apraclonidina 0,5%	++
	Apraclonidina 1%	++	Apraclonidina 1%	++
	Vehículos	-	Vehículos	-
Scratching patch test	Timolol 0,25%	-	Timolol 0,25%	-
	Timolol 0,5%	-	Timolol 0,5%	-
	Dorzolamida 1%	-	Dorzolamida 1%	-
	Dorzolamida 2%	-	Dorzolamida 2%	-
	Brinzolamida 1%	-	Brinzolamida 1%	-
	Latanoprost 0,005%	-	Latanoprost 0,005%	-
	Apraclonidina 0,5%	+++	Apraclonidina 0,5%	+++
	Apraclonidina 1%	+++	Apraclonidina 1%	+++
	Vehículos	-	Vehículos	-

A la vista de los resultados se diagnosticó a la paciente de blefarconjuntivitis alérgica por Apraclonidina.

### Caso 2.

Se trata de un varón de 70 años, con antecedentes personales de glaucoma de 18 años de evolución. Presenta un cuadro de eritema y edema palpebral de forma bilateral, aunque más intenso en el

ojo izquierdo. Está en tratamiento con Xalacom® (Latanoprost +Timolol) y Cosopt® (Dorzolamida+Timolol).

Se realizaron pruebas epicutáneas con la serie estándar del grupo español, serie de vehículos-excipientes y serie oftálmica como en el caso anterior, resultando en todos los casos la lectura a las 48 y 96 horas negativa. En la tabla 2 se muestran los resultados con los fármacos implicados en el tratamiento del glaucoma.

Tabla 2. Resultados obtenidos en el caso 2.

	Día 2		Día 4	
Prueba epicutánea	Timolol 0,25%	-	Timolol 0,25%	-
	Timolol 0,5%	-	Timolol 0,5%	-
	Dorzolamida 1%	-	Dorzolamida 1%	-
	Dorzolamida 2%	-	Dorzolamida 2%	-
	Brinzolamida 1%	-	Brinzolamida 1%	-
	Latanoprost 0,005%	-	Latanoprost 0,005%	-
	Apraclonidina 0,5%	-	Apraclonidina 0,5%	-
	Apraclonidina 1%	-	Apraclonidina 1%	-
	Vehículos	-	Vehículos	-
Scratching patch test	Timolol 0,25%	-	Timolol 0,25%	-
	Timolol 0,5%	-	Timolol 0,5%	+
	Dorzolamida 1%	-	Dorzolamida 1%	+
	Dorzolamida 2%	-	Dorzolamida 2%	++
	Brinzolamida 1%	-	Brinzolamida 1%	-
	Latanoprost 0,005%	-	Latanoprost 0,005%	-
	Apraclonidina 0,5%	-	Apraclonidina 0,5%	-
	Apraclonidina 1%	-	Apraclonidina 1%	-
	Vehículos	-	Vehículos	-

Con estos datos se diagnosticó al paciente de blefarconjuntivitis alérgica por Dorzolamida y Timolol.

### Discusión

La Apraclonidina es un fármaco simpaticomimético  $\alpha 2$ -agonista selectivo muy utilizado en el tratamiento del glaucoma. No existen muchos casos publicados de dermatitis alérgicas de contacto, aunque en un estudio realizado en pacientes tratados con Apraclonidina al 1% se encontró que en el periodo comprendido entre los 3 y 13 meses de tratamiento, del 20 al 48% de los pacientes experimentaron episodios de dermatitis/conjuntivitis alérgica a Apraclonidina; mientras que con Apraclonidina al 0,5%, entre el 14 y el 36% de los pacientes presentaron estas reacciones entre los 3 y 5,6 meses de tratamiento<sup>1</sup>.

La Brimonidina, otro simpaticomimético  $\alpha 2$  agonista muy selectivo, es una buena alternativa para los pacientes que presenten reacciones alérgicas a Apraclonidina, ya que no se han encontrado reacciones cruzadas. Entre los pacientes con dermatitis alérgica de contacto a Apraclonidina, sólo el 10,5% de los pacientes tras un periodo de tratamiento de 18 meses con Brimonidina, desarrollaron también una dermatitis alérgica de contacto a Brimonidina<sup>2</sup>.

Se han comunicado tres casos de alergia de contacto a Apraclonidina tópica. Dos de ellos se confirmaron con la prueba del parche con Apraclonidina en solución al 5% en agua<sup>3</sup>, y el último con prueba del parche con lopimax® al 0,5% y Apraclonidina en solución al 10% en agua<sup>1</sup>.

La Dorzolamida es un derivado de la sulfonamida que actúa como inhibidor de la anhidrasa carbónica, muy utilizada en el tratamiento del glaucoma. Es un sensibilizante de contacto débil según el test de maximización en cobaya. Sólo se han publicado 6 casos de dermatitis alérgica de contacto a la misma. Tres de ellos se confirmaron utilizando la prueba del parche<sup>4-6</sup>, otro utilizando el stripping-patch test<sup>7</sup>, y por último, dos de ellos se confirmaron utilizando el scratching patch test con soluciones de Dorzolamida al 5% en agua, ya que las pruebas del parche y el stripping patch test habían resultado negativos<sup>8</sup>.

Los betabloqueantes, fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento del glaucoma, presentan ciertas peculiaridades en cuanto a las reacciones que presentan. Hay que pensar en muchas ocasiones en la posibilidad de estar ante reacciones cruzadas. Sin embargo, analizando los casos y series publicados hasta ahora, se piensa que corresponden más bien a reacciones concomitantes se sensibilización que a auténticas reacciones

cruzadas inmunológicas. Otro aspecto a considerar es la alta frecuencia de falsos negativos en las pruebas epicutáneas hecho que hay que interpretar con prudencia ante la evidencia clínica<sup>9</sup>.

Además es importante resaltar otros efectos adversos cutáneos posibles de los fármacos utilizados por vía tópica en el tratamiento del glaucoma, ya que se han encontrado casos comunicados de: erupción liquenoide<sup>10</sup>, NET<sup>11</sup>, SSJ, Eritema Multiforme, eritrodermia, LES, alteraciones de la pigmentación, psoriasis, prurigo, hipertrichosis, prurito generalizado, urticaria y alopecia.

Para concluir, resaltar la alta frecuencia de falsos negativos que se producen al realizar las pruebas del parche, y cómo el realizar técnicas como el stripping patch test y el scratching patch test, que aumentan la absorción del sensibilizante, permiten el diagnóstico de estas reacciones. Otras técnicas útiles para disminuir los falsos negativos consisten en realizar pre-tratamiento con lauril-sulfato sódico, que aumenta la presentación del antígeno y por tanto la sensibilidad en la prueba del parche; usar concentraciones mayores y aumentar el área de exposición en la prueba, y por último utilizar el producto comercial mejor que el principio activo<sup>12-14</sup>.

### Bibliografía

1. Silvestre JF, Carnero L, Ramón R, et al. Allergic contact dermatitis from apraclonidine in eyedrops. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 251.
2. Shin D, Glover BK, et al. Long Term Brimonidine Therapy in Glaucoma patients with apraclonidine allergy. *Am J Ophthalmol* 1999; 127 (5): 511-515.
3. Armissen M, Vidal C, et al. Allergic contact dermatitis from apraclonidine. *Contact dermatitis* 1997; 39: 193.
4. Aalto-Korte K. Contact allergy to dorzolamide eyedrops. *Contact Dermatitis* 1998; 39: 206.
5. Mancuso G, Berdondini R. Allergic contact blepharoconjunctivitis from dorzolamide. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 243.
6. Kalavala M, Statham B. Allergic contact dermatitis from timolol and dorzolamide eye drops. *Contact Dermatitis* 2006; 54: 345.
7. Shimada M, Higari Y, Kawashima M. Allergic contact dermatitis due to dorzolamide eyedrops. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 52.
8. Linares-Mata T, Pardo-Sánchez J, De la Cuadra-Oyanguren J. Contact dermatitis caused by allergy to dorzolamide. *Contact dermatitis* 2005; 52: 111-112.
9. Jappe U, Uter W, Menezes de Padua, et al. Allergic contact dermatitis due to  $\beta$ blockers in eye drops: a retrospective analysis of multicentre surveillance data 1993-2004. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 509-514.
10. Mullins R, Lonnes R, Dutta B. Letter to the editor. *Australasian Journal of Dermatology* 2004; 45:151-152.
11. Flórez A, Rosón E, et al. Toxic epidermal necrolysis secondary to timolol, dorzolamide, and latanoprost eyedrops. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53 (5): 909-910.
12. Chaudari P, Maibach H. Allergic contact dermatitis from ophthalmic: 2007. *Contact Dermatitis* 2007; 57:11-13.
13. Corazza M, Taddei Masieri L, Virgili A. Doubtful value of patch testing for suspected contact allergy to ophthalmic products. *Acta Derm Venereol* 2005; 85 (1): 70-71.
14. Corazza M, Levratti A, et al. Conventional patch tests are poor detectors of contact allergy from ophthalmic products. *Contact dermatitis* 2002; 46: 298-299.

# Sensibilización de Contacto al Prednicarbato con Clínica Atípica

SÁNCHEZ PÉREZ J, DELGADO JIMÉNEZ Y, PÉREZ GALA S, GARCÍA DIEZ A.  
*Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.*

## RESUMEN

**Introducción:** La prevalencia de la alergia de contacto a corticoides oscila entre el 0.5 y el 5% de los pacientes a los que se realizan pruebas epicutáneas. Los corticoides pueden inducir una sensibilización de contacto y en menos ocasiones dermatitis de contacto sistémica, urticaria de contacto, angioedema localizado, eritema exudativo multiforme y púrpura. **Caso clínico:** Mujer de 53 años, con antecedentes personales de atopia tratada con diversos corticoides tópicos. Refiere hace aproximadamente 10 años la aparición de máculas eritematosas transitorias en región interiliar y escote, que en los últimos meses se han hecho persistentes. El médico de cabecera le pautó Peitel crema ® 2 veces al día, y 3 días después notó la presencia de placas eritemato-escamosas, pruriginosas, en la frente y el escote que han evolucionado a lesiones pápulo-vesiculosas, que clínica e histopatológicamente corresponden a un lupus eritematoso. Las lesiones desaparecieron en 10 días tras suspender el Peitel crema ® y realizar tratamiento con Lactisona 2.5 loción ®. Las pruebas epicutáneas con la serie estándar del GEIDC, la budesonida 0.01 vas., Peitel crema ®, sus componentes y una serie de corticoides fueron positivas en D2 y D4 al níquel con relevancia pasada, y la budesonida y el Peitel crema ® con relevancia presente. En D2 y D3 fue positivo su principio activo, el prednicarbato al 1% vas. y al 1% en alc. **Comentarios:** La aparición de lesiones tipo lupus eritematoso como expresión de un eccema alérgico de contacto es un hallazgo inusual. Se ha descrito un caso de lupus eritematoso de contacto en la zona de aplicación de un contactante, pacientes con dermatitis alérgica de contacto que simulan clínicamente un lupus eritematoso, y casos de coexistencia de lupus eritematoso y dermatitis alérgica de contacto en un mismo paciente.

**Palabras clave:** corticoides, prednicarbato, budesonida, lupus eritematoso cutáneo

## ABSTRACT

**Introduction:** Contact allergy frequency to corticosteroids ranging from 0.5-5% in consecutive patients being patch tested because of suspected allergic contact dermatitis. Corticosteroid sensitivity has long remained underdiagnosed because its anti-inflammatory activity masks the contact-allergic reaction. Occasionally, contact allergy to corticosteroids may express itself as acute eczema, angioedema, systemic contact dermatitis, exanthema, purpura and urticaria. **Case report:** A 53-year-old atopic woman gave a history of dyshidrotic eczema in sole of 2 years duration, for which she had received topical corticosteroid. 10 years before presentation, she had had outbreak of dermatitis in face and neck. The patient was admitted with a ichthy, maculo-papular eruption in forehead and neck after starting 72 hours previously with Peitel cream ®. Patient were diagnosed of lupus erythematosus with a compatible clinical and histopathology. Biopsy that showed hydropic degeneration of the basal layer, edema and lymphocytic infiltrate arranged perivascular and hair follicles. Signs improved after avoidance of the cream and treatment with Lactisona lotion ®. Patch tests with standard series, budesonide, corticosteroid series, Peitel cream ® and its individual components showed positive reaction to nickel, budesonide, and Peitel cream ® at D2 and D4. Prednicarbate 1% vas. and 1% alc. was positive at D2 and D3. **Discussion:** Rarely, contact allergy to corticosteroids may express as lupus erythematosus. Contact lupus erythematosus had been reported in a patient with itchy perioral eruption after starting to use a toothpaste. Contact allergic dermatitis with patchy erythema of the face and neck may be attributed to lupus erythematosus and finally, a patient with discoid lupus erythematosus and associated allergic contact dermatitis in the eyelids had been reported.

**Key words:** corticosteroids, prednicarbato, lupus erythematosus

## Introducción

La alergia de contacto a los corticoides es cada vez más frecuente, siendo considerada como un problema de salud importante tanto por sus repercusiones clínicas como por los problemas terapéuticos. La prevalencia de la alergia de contacto a corticoides oscila entre el 0.2 y el 5% de los pacientes<sup>1,2</sup> con sospecha de dermatitis de contacto a los que se realizan pruebas epicutáneas. Debido a la elevada frecuencia de sensibilización de contacto a corticoides, en la batería estándar europea se han incluido dos marcadores de alergia de contacto: el pivalato de tixocortol y la budesónida<sup>3</sup>. En cada centro además los pacientes se deben testar con los tipos de corticoides más utilizados en la población de referencia<sup>4,5</sup>. Existen varios factores que pueden explicar la discrepancia observada en la frecuencia de la sensibilización a corticoides, entre los que se encuentran la selección de los pacientes, los hábitos de prescripción y los tipos de corticoides más utilizados, la realización de pruebas epicutáneas y/o intradérmicas, y el periodo de lectura de las mismas<sup>6</sup>. La distribución por sexo y la frecuencia de atopia de los pacientes con alergia de contacto a corticoides no difiere significativamente del grupo control<sup>7</sup>. La clínica consiste habitualmente en un cuadro clínico de dermatitis de contacto, con lesiones subagudas ó crónicas, que no responden ó empeoran tras la aplicación de corticoides, pero las propiedades antiinflamatorias de los mismos pueden retrasar considerablemente el diagnóstico<sup>2</sup>. Ocasionalmente la alergia de contacto a corticoides se manifiesta como un eccema agudo, con un edema local agudo<sup>8,9</sup> y en menos ocasiones, en forma de urticaria de contacto ó eritema exudativo multiforme en cualquier localización<sup>10</sup>. En algunos pacientes, previamente sensibilizados se han descrito cuadros de dermatitis de contacto sistémica, exantema, púrpura y urticaria tras la administración de corticoides orales ó parenterales<sup>2,11</sup>.

Se ha propuesto una clasificación de corticoides en 4 grupos (A, B, C y D) que explicarían la sensibilización de contacto según las sustituciones del anillo D y la cadena lateral C20-21 de la molécula de cortisona. Esta clasificación se ha realizado en función de los resultados de las pruebas epicutáneas<sup>12</sup> y del análisis conformacional de la molécula<sup>13</sup>. Recientemente<sup>14</sup> esta clasificación se ha modificado subdividiendo los

corticoides del grupo D en D1 (corticoides halogenados y con sustitución en C16) y D2 (corticoides no halogenados y sin sustitución en C16). Estos grupos explicarían aproximadamente el 85% de las reacciones cruzadas, siendo mucho más frecuentes entre los diferentes compuestos de un mismo grupo. Algunos autores<sup>15</sup> rechazan esta clasificación, indicando la importancia de las sustituciones en la molécula de hidrocortisona a nivel de C6-C9 y C16-C17. El pivalato de tixocortol, la budesonida y el 17-butilato de hidrocortisona son los marcadores alergénicos del grupo A, B y D respectivamente. El grupo C no tiene marcador específico.

El prednicarato es un corticoide no halogenado que pertenece al grupo D2, cuya estructura química contiene la estructura de la prednisolona, con un etil carbonato en la posición 17 y un éster propionato en la 21. Su metabolito final es la prednisolona<sup>16</sup>. Presentamos un paciente con sensibilización de contacto al prednicarato, que se manifiesta clínica e histopatológicamente con lesiones de lupus eritematoso en los sitios de aplicación del mismo.

## Caso Clínico

Mujer de 53 años, ama de casa, con antecedentes personales de alergia al polen, rinoconjuntivitis y eccema dishidrótico en plantas de dos años de evolución tratado con diversos corticoides tópicos. Refiere hace aproximadamente 10 años la aparición de máculas eritematosas transitorias en región interiliar y escote, que en los últimos meses se han hecho persistentes. El médico de cabecera le pautó Peitel crema ® 2 veces al día, y 3 días después notó la presencia de placas eritemato-escamosas, pruriginosas, en la frente y el escote que han evolucionado a lesiones pápulo-vesiculosas. Las lesiones desaparecieron en 10 días tras realizar tratamiento con Lactisona 2.5 loción ®.

El estudio histopatológico de la región ciliar mostró lesiones de lupus eritematoso con degeneración hidrópica de la capa basal, infiltrados linfocitarios perivasculares y perianexiales y edema en dermis papilar. La inmunofluorescencia directa de la región frontal fue negativa. La analítica completa realizada en la que se incluía anticuerpos antinucleares y anti DNA fue normal ó negativa.

Las pruebas epicutáneas con la serie estándar del GEIDC, la budesonida 0.01 vas., Peitel crema®, sus componentes y una serie de corticoides fueron positivas en D2 y D4 al níquel con relevancia pasada, y la budesonida y el Peitel crema® con relevancia presente. En D2 y D3 fue positivo su principio activo, el prednicarbato al 1% vas. y al 1% en alc. Una biopsia del parche positivo del Peitel crema® mostró una dermatitis espongíotica. Un ROAT con Peitel crema® resultó positivo a las 24 h, en una zona de piel sana de la cara ventral del antebrazo. 20 controles con prednicarbato al 1% vas. fueron negativos.

### Comentarios

La aparición de lesiones tipo lupus eritematoso como expresión de un eccema alérgico de contacto es un hallazgo inusual, que puede aparecer en individuos predispuestos<sup>17</sup>. El caso publicado corresponde a un caso de lupus eritematoso perioral confirmado histológicamente que aparece en un paciente con alergia de contacto al aldehído cinámico contenido en su pasta de dientes. El caso que hemos presentado corresponde a una sensibilización de contacto al prednicarbato, con una morfología clínica e histopatológica de lupus eritematoso cutáneo. La relación regional y temporal entre la aplicación del Peitel crema® y la aparición de las lesiones cutáneas, la clínica y la histopatología con lesiones de lupus eritematoso, las pruebas epicutáneas positivas y el ROAT positivo con Peitel crema® en piel sana son hallazgos que relacionan la sensibilización de contacto al prednicarbato con el cuadro clínico.

Se han descrito también pacientes con dermatitis alérgica de contacto que simulan clínicamente un lupus eritematoso<sup>18</sup>, y casos de coexistencia de lesiones de lupus eritematoso y dermatitis alérgica de contacto en diferentes localizaciones en mismo paciente<sup>19</sup>. Por otra parte, se ha observado que las pruebas epicutáneas positivas a sensibilizantes en un paciente con lupus eritematoso adquiere la morfología de lupus eritematoso varias semanas después, probablemente secundario a una respuesta isomórfica<sup>20</sup>.

La frecuencia de sensibilización de contacto al prednicarbato es inferior al 1% en las series publicadas<sup>21,22</sup> y se han reportado casos aislados de eccema alérgico de contacto<sup>9,23-24</sup>. La sensibilización de contacto a un corticoide determinado depende

entre otros factores del número y tipo de unidades prescritas y de la capacidad de unión a la arginina<sup>4,5,22</sup>, siendo los corticoides que más sensibilizan la hidrocortisona, sus ésteres, y la budesonida. En nuestra paciente se observó una reacción positiva al prednicarbato y a la budesonida, que puede indicar una sensibilización de contacto primaria a estas sustancias y/o una sensibilidad cruzada entre ambas sustancias, como ha sido publicado en la literatura<sup>13</sup>. Es frecuente que los pacientes sensibilizados a corticoides presenten múltiples positividades a distintos corticoides y a otros medicamentos de uso tópico aunque en nuestro caso no lo hemos observado<sup>2,6</sup>.

Ante cualquier dermatosis inflamatoria, tratada con corticoides, que no mejore de forma adecuada es recomendable realizar pruebas epicutáneas con las preparaciones comerciales de corticoides, con el principio activo y los excipientes. Entre estos se incluyen los parabenes, el propilenglicol, el alcohol benzílico, el clorocresol, la etilendiamida, el palmitato de isopropilo, el polietilenglicol, el formaldehído o el alcohol estearílico como agentes causantes de dermatitis alérgica de contacto<sup>25</sup>. Aunque aún se debate cuál es el vehículo y la concentración adecuada para realizar las pruebas del parche con los corticoides, existen baterías comerciales que facilitan la tarea. Siempre es aconsejable realizar una lectura tardía de estas pruebas, a los 7 o más días, además de las habituales a las 48 y 96 horas de la aplicación. Las pruebas epicutáneas pueden ser difíciles de interpretar al observarse, a veces, un efecto borde, reacciones falsas negativas y reacciones falsas positivas<sup>26</sup>.

### Bibliografía

11. Dooms-Goossens A, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel D, Burrows D, Camarasa J, Ducombs G, Frosch P, Hannuksela M, Lachapelle JM, Lahti A, Menne T, Wahlberg JE, Wilkinson JD. Corticosteroid contact allergy: an EECDRG multicentre study. *Contact Dermatitis*. 1996;35:40-4.
12. Isaksson M. Corticosteroids. *Dermatol Ther*. 2004;17:314-20.
13. Isaksson M, Brandao FM, Bruze M, Goossens A. Recommendation to include budesonide and tixocortol pivalate in the European standard series. ESCD and EECDRG. European Society

- of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2000;43:41-2.
14. Thomson KF, Wilkinson SM, Powell S, Beck MH. The prevalence of corticosteroid allergy in two U.K. centres: prescribing implications. *Br J Dermatol*. 1999;141:863-6.
  15. Wilkinson SM, Jones MF. Corticosteroid usage and binding to arginine: determinants of corticosteroid hypersensitivity. *Br J Dermatol*. 1996;135:225-30.
  16. Matura M, Goossens A. Contact allergy to corticosteroids. *Allergy*. 2000;55:698-704.
  17. Wilkinson SM and English JS. Hydrocortisone sensitivity: clinical features of fifty-nine cases. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27(5 Pt 1):683-7.
  18. Rodríguez-Serna M, Silvestre JF, Quecedo E, Martínez A, Miguel FJ, Gauchía R. Corticosteroid allergy: report of 3 unusually acute cases. *Contact Dermatitis*. 1996;35:361-362.
  19. Miranda-Romero A, Sánchez-Sambucety P, Bajo C, Martínez M, García-Munoz M. Genital oedema from contact allergy to prednicarbate. *Contact Dermatitis*. 1998;38:228-9.
  20. Stingeni L, Hansel K, Lisi P. Morbilliform erythema-multiforme-like eruption from desoxymethasone. *Contact Dermatitis*. 1996;35:363-4.
  21. Whitmore SE. Delayed systemic allergic reactions to corticosteroids. *Contact Dermatitis*. 1995 Apr;32:193-8.
  22. Coopman S, Degreef H, Dooms-Goossens A. Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br J Dermatol*. 1989;121:27-34.
  23. Lepoittevin JP, Drieghe J, Dooms-Goossens. Studies in patients with corticosteroid contact allergy. Understanding cross-reactivity among different steroids. *Arch Dermatol*. 1995;131:31-7.
  24. Goossens A, Matura M, Degeef H. Reactions to corticosteroids: some new aspects regarding cross-sensitivity. *Cutis*. 2000;65:43-5.
  25. Wilkinson SM. Corticosteroid cross-reactions: an alternative view. *Contact Dermatitis*. 2000;42:59-63.
  26. Degreef H and Dooms-Goossens A. The new corticosteroids: are they effective and safe? *Dermatol Clin*. 1993;11:155-60.
  27. Stransky L, Bardarov E. Contact lupus erythematosus? *Contact Dermatitis*. 1998;39(1):37.
  28. Nedorost ST. Facial erythema as a result of benzophenone allergy. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(5 Suppl):S259-61.
  29. Trindade MA, Alchorne AO, da Costa EB, Enokiara MM. Eyelid discoid lupus erythematosus and contact dermatitis: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004 Sep;18:577-9.
  30. Deleuran M, Clemmensen O, Andersen KE. Contact lupus erythematosus. *Contact Dermatitis*. 2000;43:169-185.
  31. Stingeni L, Lisi P. Contact allergy to prednicarbate: frequency of positive reactions in consecutively-patch-tested patients. *Contact Dermatitis*. 1999;40:286-7.
  32. Dooms-Goossens A, Meinardi MM, Bos JD, Degreef H. Contact allergy to corticosteroids: the results of a two-centre study. *Br J Dermatol*. 1994;130:42-7.
  33. Dunkel FG, Elsner P, Burg G. Allergic contact dermatitis from prednicarbate. *Contact Dermatitis*. 1991;24:59-60.
  34. Villas Martínez F, Navarro Echevarria JA, Joral Badas A, Garmendia Goitia FJ. Prednicarbate contact allergy. *Contact Dermatitis*. 1997;37:299-300.
  35. Lutz ME, el-Azhary RA. Allergic contact dermatitis due to topical application of corticosteroids: review and clinical implications. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 1141-4.
  36. Isaksson M and Bruze M. Corticosteroids. *Dermatitis*. 2005;16:3-5.

# Dermatitis alérgica de contacto por prilocaína

PÉREZ-PÉREZ L, FERNÁNDEZ-REDONDO V, GINARTE M, TORIBIO J.

*Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario. Facultad de Medicina.  
Santiago de Compostela.*

## RESUMEN

EMLA® crema es una mezcla de anestésicos locales empleada en con frecuencia en diversos procedimientos médicos. Los efectos secundarios tras la aplicación de EMLA® crema son poco comunes. Describimos un nuevo caso de dermatitis de contacto alérgica por EMLA® crema en un paciente hemodializado. Las pruebas epicutáneas resultaron positivas para EMLA® crema "tal cual", prilocaína y otros alérgenos no relacionados.

**Palabras clave:** dermatitis alérgica de contacto, EMLA® crema, prilocaína, anestésicos locales.

## ABSTRACT

*The anaesthetic properties of the eutectic mixture of local anaesthetics (EMLA®) have led to many medical uses. Cutaneous side-effects associated to the application of EMLA® cream, have rarely been described. We report a new case of allergic contact dermatitis due to EMLA® cream in a patient undergoing haemodialysis. Patch testing elicited a positive reaction to several allergens including EMLA® cream "as is" and prilocaine.*

**Key words:** allergic contact dermatitis, EMLA® cream, prilocaine, local anaesthetics.

## Introducción

Los pacientes hemodializados pueden presentar reacciones cutáneas en relación con la aplicación de diversas sustancias. Entre ellas se encuentran los anestésicos locales, cuyo empleo se está generalizando entre estos pacientes para mitigar el dolor asociado a las frecuentes sesiones de diálisis que reciben.

EMLA® crema (Astra-Zeneca, España) es una mezcla eutéctica de anestésicos locales introducida en el mercado en el año 1984 y actualmente disponible en forma de parches y crema. Se emplea en el ámbito médico previamente a la realización de diversas intervenciones (canalización de vías, punción lumbar, laserterapia, curetaje, vacunación, biopsias cutáneas, tests intradérmicos, criocirugía, extracción de injertos cutáneos,...)<sup>1</sup>.

Presentamos un caso de dermatitis de contacto inducida por EMLA® crema en un paciente hemodializado, que presentó en el patch test una respuesta positiva para la prilocaína y sensibilización a otras sustancias no relacionadas.

## Caso clínico

Un varón de 67 años de edad con antecedentes personales de esclerodermia sistémica e insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis desde el año 2004, consultó por la aparición de una lesión de dos meses de evolución, eritemato-descamativa, pruriginosa, en el pliegue antecubital izquierdo, en la piel suprayacente a la fístula arteriovenosa para hemodiálisis. En esa región el paciente aplicaba desde hacía cinco meses una mezcla de anestésicos locales (EMLA® crema) tres veces por semana, una hora antes de cada sesión de hemodiálisis. Las lesiones regresaron tras la instauración de tratamiento tópico con prednicarato y la retirada de EMLA® crema.

Con la sospecha clínica de eczema alérgico de contacto en relación con la aplicación de EMLA® crema, se realizaron pruebas epicutáneas con la serie Standard del Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto (GEIDC) y las series de corticoides (Chemotechnique®), anestésicos locales (baterías Martitor® y Trolab®), vehículos y emulgentes (Chemotechnique®), antimicrobianos (Trolab®) y

EMLA® crema (Astra Zeneca, España) "tal cual", con lectura y ajustes según la normativa internacional, observándose los resultados positivos a las 48 y 96 horas que se detallan en la tabla 1.

Las pruebas epicutáneas con las series de anestésicos tópicos, incluyendo cloruro de ametocaína (tetracaína) 1%, benzocaína 5%, cincocaína 5%, lidocaína 5%, cloruro de procaína 1% y polidocanol 3%, resultaron negativas a las 96 horas.

Se realizaron posteriormente pruebas epicutáneas con prilocaína al 0'5%, 1% y 5% en vaselina, observándose una fuerte positividad a las 72 y 96 horas.

De esta forma se confirmó finalmente el diagnóstico de dermatitis alérgica de contacto por EMLA® crema, en relación con prilocaína. Una vez retirada aquélla, el paciente no desarrolló nuevas lesiones en la región inicialmente afectada.

**Tabla 1. Resultados de las pruebas epicutáneas**

Series	Alergenos	Lecturas	
		48h	96h
Serie Standard del GEIDC	<b>Carba mix</b>	+	+
	<b>Tixocortol pivalato (0'1%)</b>	++	++
	<b>Mercurio</b>	+	+
	<b>Alcoholes de la lana (30%)</b>	++	++
Vehículos y emulsificantes ( <i>Chemotechnique®</i> )	<b>Lanolina (100%)</b>	++	++
	<b>Amerchol 101 (1%)</b>	++	++
	<b>Alcoholes de la lana (30%)</b>	++	++
Anestésicos locales ( <i>Trolab®, Martitor®</i> )	<b>Tetracaina 1%, benzocaina 5%, cinchocaina 5%, lidocaina 5%, procaína 1%, polidocanol</b>	-	-
Antimicrobianos ( <i>Trolab®</i> )	<b>Cloruro de Benzalconio</b>	++	++
	<b>Tert-butilhidroxiquinona</b>	++	++
Otros	<b>EMLA® cream tal cual</b>	++	++
		72h	96h
	<b>Prilocaina 0'5% pet</b>	++	++
	<b>Prilocaina 1% pet</b>	++	++
	<b>Prilocaina 5% pet</b>	++	++

### Discusión

Clásicamente los anestésicos locales se dividen en dos grandes grupos en función de su estructura química: ésteres y amidas (Tabla 2). Estas últimas se caracterizan por una menor tasa de reacciones cruzadas en comparación con el grupo de

los ésteres<sup>2-4</sup>. Según Waton J et al únicamente se han descrito hasta el momento nueve casos de reacciones cruzadas entre anestésicos del grupo amida<sup>5</sup>. Tanto la lidocaína (también denominada xilocaína o lignocaína) como la prilocaína pertenecen a este grupo y constituyen los principios activos de EMLA®.

Tabla 2. Clasificación de los anestésicos locales

Ésteres	Amidas
<p><b>- De aminobenzoato:</b></p> <p>Benzocaína  HCloruro de benoxinato  Butamben picrato  HCloruro de tetracaína</p> <p><b>- De ácido benzoico:</b></p> <p>HCloruro de cocaína  HCloruro de hexylcaína  HCloruro de piperocaína  HCloruro de proparacaína</p>	<p>- Dibucaína  - Lidocaína (lignocaína)  - Mepivacaína  - Bupivacaína  - Prilocaína  - Etidocaína  - Ropivacaína  - Cincocaina</p>

Además de anestésicos locales, forman parte de la composición de EMLA® crema otras sustancias que actúan como emulsificantes y estabilizadores de pH (Arlatone 289, Carbopol 934, hidróxido sódico, agua destilada).

La aplicación de EMLA® crema se ha asociado a la aparición de efectos secundarios locales transitorios y de escasa importancia, entre los cuales figuran eritema, palidez, prurito, edema, escozor, dolor. La metahemoglobinemia es un efecto secundario sistémico muy infrecuente<sup>6</sup>. Se han descrito casos aislados de púrpura<sup>6,7</sup> y urticaria de contacto (5) asociados a la aplicación de EMLA®.

La dermatitis de contacto alérgica inducida por EMLA® crema es un hallazgo muy infrecuente, constituyendo menos del 0'1% del total de reacciones adversas relacionadas con este producto<sup>8</sup>.

En la literatura especializada (PubMed, desde 1989 a 2005), únicamente figuran cuatro referencias a dermatitis de contacto de tipo alérgico en relación con el empleo de EMLA®. Ismail y Goldsmith<sup>8</sup> describen un caso de dermatitis de contacto alérgica por EMLA® crema en un niño con beta-talasemia que aplicaba la crema previamente al tratamiento parenteral con desferrioxamina. le Coz et al<sup>9</sup> aportan los casos de tres pacientes hemodializados que desarrollaron una reacción en la zona de aplicación de EMLA®, previamente a las sesiones de hemodiálisis; únicamente en uno de ellos las pruebas epicutáneas resultaron positivas para EMLA® crema y prilocaína. Thakur y Murali<sup>10</sup>

describieron un caso de dermatitis alérgica de contacto en un paciente que recibía tratamiento con EMLA® crema por una neuralgia postherpética. Van den Hove et al<sup>11</sup> describen un paciente que desarrolló una dermatitis de contacto alérgica tras la administración tópica de EMLA® crema para tratar el dolor asociado a la presencia de una úlcera vascular en una pierna.

En estos pacientes las pruebas epicutáneas resultaron positivas para la prilocaína, no encontrándose en ninguno positividad para la lidocaína ni reacción cruzada entre ambos anestésicos locales. Hasta el momento no se han descrito casos de dermatitis alérgica de contacto inducida por los excipientes de EMLA®.

El que aportamos constituye el segundo caso descrito de dermatitis de contacto por EMLA® crema en un paciente hemodializado en el que se demostró sensibilización a la prilocaína. En concordancia con los casos existentes, las pruebas epicutáneas para lidocaína y otros anestésicos locales resultaron negativas, sin que se pudieran detectar reacciones cruzadas entre los anestésicos parcheados. En este paciente, además, se observó sensibilización a otros alérgenos cuya relevancia se consideró pasada o desconocida en relación con las lesiones cutáneas motivo de consulta.

Los pacientes hemodializados, así como aquellos que padecen espina bífida, úlceras vasculares o eczema crónico constituyen grupos de

riesgo para la sensibilización a diversos alérgenos, dados los múltiples tratamientos que reciben.

Probablemente la dermatitis de contacto alérgica por EMLA® sea una entidad infradiagnosticada, puesto que no en todos los casos es posible obtener la colaboración del paciente para la realización de las pruebas pertinentes que confirmarían la sospecha clínica inicial. Sin embargo, el empleo cada vez más frecuente de EMLA® previamente a la realización de diversos procedimientos en centros de estética (i.e. depilación mediante láser) o la ampliación de sus aplicaciones en el ámbito médico probablemente determine la aparición de un potencialmente elevado número de nuevos casos.

### Bibliografía

1. Dong H, Kerl H, Cerroni L. EMLA® cream-induced irritant contact dermatitis. *J Cutan Pathol* 2002;29:190-2.
2. Handfield-Jones SE, Cronin E. Contact sensitivity to lignocaine. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:342-3.
3. Suhonen R, Kanerva L. Contact allergy and cross-reactions caused by prilocaine. *Am J Contact Dermat* 1997;8:231-5.
4. Curley RK, Macfarlane AW, King CM. Contact sensitivity to the amide anesthetics lidocaine, prilocaine and mepivacaine. *Arch Dermatol* 1986;122:924-6.
5. Waton J, Boulanger A, Trechot PH, Schmutz JL, Barbaud A. Contact urticaria from EMLA® cream. *Contact Dermatitis* 2004;51:284-7.
6. Calobrisi SD, Drolet BA, Esterly NB. Petechial eruption after the application of EMLA® cream. *Pediatrics* 1998;101:471-3.
7. De Waard FB, Oranje AP. Purpura caused by EMLA® is of toxic origin. *Contact Dermatitis* 1997;36:11-3.
8. Ismail F, Goldsmith PC. EMLA® cream-induced allergic contact dermatitis in a child with thalassaemia major. *Contact Dermatitis* 2005;52:111.
9. Le Coz CJ, Cribier BJ, Heid E. Patch testing in suspected allergic contact dermatitis due to EMLA® cream in haemodialized patients. *Contact Dermatitis* 1996;35:316-7.
10. Thakur BK, Murali MR. EMLA cream-induced allergic contact dermatitis: a role for prilocaine as an immunogen. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:776-8.
11. Van den Hove J, Decroix J, Tennstedt D, Lachapelle JM. Allergic contact dermatitis from prilocaine, one of the local anaesthetics in EMLA® cream. *Contact Dermatitis* 1994;30:239.

# Dermatitis de Contacto por Lanreótida (Somatulina®)

LÓPEZ BARRAGÁN I, DOMÍNGUEZ CRUZ J, RODRÍGUEZ PICHARDO A,  
GARCÍA BRAVO B, CAMACHO MARTÍNEZ F.

*Departamento de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología.  
Hospital Virgen Macarena. Sevilla.*

## RESUMEN

Se presenta una mujer de 64 años de edad, que consultó por placas eritematosas pruriginosas de 2 meses de evolución que coincidían con las zonas de inyección de Somatulina® 30mg (Lanreótida). Se realizaron Pruebas de contacto a la serie Standard del GEIDAC y al medicamento y los componentes del excipiente (Somatulina®, manitol, polisorbato 80, carmelosa sódica) siendo positivos Thiomersal y Níquel. La inyección intradérmica de 0,1ml de Somatulina® fue positiva y la biopsia de las lesiones confirmaron el diagnóstico de Dermatitis alérgica de contacto por Somatulina®. En nuestra revisión no hemos encontrado ningún caso de dermatitis alérgica de contacto a esta sustancia en la literatura aunque si se ha referido que puede aparecer dolor, eritema o induración local en la zona de inyección con carácter transitorio tras la administración de lanreótida.

**Palabras clave:** Lanreótida. Medicamentos. Análogo Somatostatina

## ABSTRACT

*We report a 64 years old woman with a 2-month history of erythematous, itching plaques at the injection site of Somatulina® 30mg injectable suspension (Lanreotide). Patch test (True Test®, manitol, polisorbato 80, carmelosa sodica y Somatulina®) was positive to Thimerosal and Nickel sulphate but intradermal injection of 0,1ml of Somatulina® showed positive results. A biopsy of lesions confirmed diagnoses of allergic contact dermatitis due to Somatulina®. In our knowledge, no cases of allergic contact dermatitis due to Somatulina® have been reported previously. Erythema, pain and induration at site of injection can appear but they are transient (from hours to a few days) after lanreotide administration.*

**Key words:** Lanreotide. Medicaments. Somatostatin Analogue.

## Caso Clínico

Mujer de 64 años, auxiliar de enfermería, sin alergias medicamentosas conocidas e intervenida de carcinoma neuroendocrino pulmonar y metástasis linfática retrocava de dicho tumor. Estaba en tratamiento oncológico con Somatulina Autogel® (Lanreótida) (90mg I.M. /4 semanas /6 meses). Este tratamiento había sido sustituido por mala tolerancia por Somatulina® 30mg suspensión inyectable cada 2 semanas.

Consultó por lesiones eczematosas pruriginosas en las zonas de inyección de Somatulina® dos meses después del inicio. Posteriormente habían aparecido lesiones a distancia y el prurito se había intensificado.

A la exploración se observaban dos placas eritemato-descamativas pruriginosas de aspecto

eczematoso, con excoriaciones puntiformes por rascado en su superficie y localizadas en la porción supero-externa de ambas nalgas, justo en las zonas de inyección del fármaco. Posteriormente había aparecido otra placa de las mismas características a nivel centrolumbar y lesiones eczematosas incipientes con múltiples excoriaciones por rascado a nivel dorsal.

En la analítica destacó eosinofilia (6,6%) y elevación de IgE total (156 UI/ML). Se realizaron pruebas de Contacto con la serie Standard del GEIDAC, Somatulina ® y tres de sus excipientes (manitol, polisorbato 80 y carmelosa sódica) que fueron positivas a Thiomersal (++) y a Níquel (-/+).

El estudio anatomopatológico de las lesiones mostró espongiosis y la presencia de infiltrados inflamatorios perivasculares superficiales y profundos de linfocitos y eosinófilos.

Ante la negatividad de las pruebas de contacto y la histología compatible con eczema alérgico de contacto decidimos realizar una prueba con Somatulina 0,1 ml intradérmica en antebrazo, al ser un fármaco inyectable y no de uso tópico. Esta prueba fue fuertemente positiva a los pocos minutos de su realización produciéndose una reacción habonosa en el lugar de inyección que perduró varios días. Con todos estos resultados llegamos al diagnóstico de dermatitis de contacto alérgica por Somatulina® (Lanreótida).

El servicio de Oncología retiró el fármaco a la paciente dada su buena evolución clínica y no presentar recidivas del tumor. Aproximadamente quince días después de la suspensión del fármaco las lesiones de la paciente habían desaparecido casi por completo y había mejorado mucho del prurito sin haber puesto tratamiento adicional por nuestra parte.

<b>Ef. Adversos Cutáneos</b>	<b>Dolor</b>	<b>Eritema</b>	<b>Induración</b>	<b>N</b>
<i>Chanson (2000)</i>	<b>34 (59%)</b>	<b>5 (9%)</b>	<b>25 (43%)</b>	<b>58</b>
<i>Tomassetti (1998)</i>	<b>2 (11%)</b>	-	-	<b>18</b>
<i>Verhels (2000)</i>	<b>18 (27%)</b>	-	-	<b>66</b>
<i>Caron (2002)</i>	<b>7%</b>			<b>144</b>
<i>Ashwell (2004)</i>	<b>1 (5%)</b>	-	-	<b>20</b>
<i>Caron (2006)</i>	<b>3 (21%)</b>	-	<b>5 (36%)</b>	<b>14</b>

### Discusión

Lanreótida es un péptido análogo de la somatostatina, que pertenece al grupo de fármacos inhibidores de la hormona de crecimiento. Se utiliza en el tratamiento de la acromegalia y para los síntomas clínicos asociados a tumores neuroendocrinos. Existen dos presentaciones comercializadas de Lanreótida: Somatulina Autogel® solución inyectable (cuyos componentes son Lanreótida 60, 90 ó 120 mg y agua para la inyección) y Somatulina® suspensión inyectable (compuesta por Lanreótida 30 mg, copolímero láctico-glicólico, copolímero láctico-glicólico, manitol, polisorbato 80 y carmelosa sódica).

Estos tres últimos fueron utilizados para la realización de pruebas epicutáneas que resultaron negativas.

Los principales efectos secundarios descritos de Lanreótida son los gastrointestinales, sobre todo diarrea, dolor abdominal y náuseas con una frecuencia de aparición que varía dependiendo de las series de 40-76%, 22-36% y 18% respectivamente. Estos efectos se producen en las primeras 24 horas de la administración del fármaco y tienen una duración de 1-3 días. En la mayoría de los pacientes la incidencia y la gravedad de los efectos adversos disminuye con las siguientes dosis del fármaco de forma que cuanto más tiempo se mantiene el fármaco

mejor se va tolerando. Otros efectos secundarios descritos son la fatiga (1-10%), cefalea, alopecia y litiasis biliar. A nivel cutáneo los únicos efectos secundarios publicados son el dolor, enrojecimiento e induración transitorios en el lugar de inyección, que suelen aparecer inmediatamente después de la administración de Lanreótida y persisten de horas a pocos días. Todos los autores refieren que no existen diferencias en la frecuencia de aparición de estos efectos cutáneos entre Somatulina Autogel y Somatulina suspensión inyectable.

Sólo existen 6 artículos publicados en los que se haga referencia a los efectos secundarios cutáneos de Lanreótida. Se trata de 6 estudios de la eficacia y tolerabilidad de Lanreótida en pacientes con acromegalia o tumores neuroendocrinos. En la Tabla 1 se resumen la frecuencia de aparición de los efectos adversos cutáneos en dichas series.

Todos los autores de estos estudios coinciden que estos efectos secundarios son transitorios y que en ningún caso producían cambios en el aspecto de la piel de forma persistente. Sólo en 2 casos de la serie de Caron y cols encontraron 2 pacientes con induraciones cutáneas persistentes en el lugar de inyección de Lanreótida<sup>6</sup>. Uno de ellos se biopsió diagnosticándose de granuloma a cuerpo extraño por Somatulina Autogel®.

No hemos encontrado ningún caso publicado de dermatitis alérgica de contacto por Lanreótida. En nuestro hospital este medicamento se utiliza tanto en el servicio de Oncología como en el de Endocrinología sin que se hayan encontrado lesiones similares en ningún otro paciente.

En conclusión presentamos un caso de dermatitis alérgica de contacto por Somatulina® (Lanreótida). No existen casos previos publicados en la literatura, sólo de reacciones transitorias de dolor, eritema e induración tras la inyección del fármaco y un caso de granuloma a cuerpo extraño.

## Bibliografía

1. Chanson P, Leselbaum A, Blumberg J, Schaison G. Efficacy and tolerability of the long-acting somatostatin analog lanreotide in acromegaly. A 12-month multicenter study of 58 acromegalic patients. French Multicenter Study Group on Lanreotide in Acromegaly. *Pituitary* 2000;2:269-276.
2. Tomassetti P, Migliori M, Gullo L. Slow-release lanreotide treatment in endocrine gastrointestinal tumors. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1469-1471.
3. Verhelst JA, Pedrocelli AM, Abs R, Montini M, Vandeweghe M, Albani G, Maiter D, Pagani MD, Legros JJ, Gianola D, Bex M, Poppe K, Mockel J, Pagani G. Slow-release lanreotide in the treatment of acromegaly: a study in 66 patients. *Eur Endocrinol* 2000; 143:577-584.
4. Caron P, Cogne N, Raingeard I, Bex-Bachellerie V, Kuhn JM. Effectiveness and tolerability of 3-year lanreotide Autogel treatment in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64:209-214.
5. Ashwell SG, Bevan JS, Edwards OM, Harris MM, Holmes C, Middlelton MA, James RA. The efficacy and safety of lanreotide Autogel in patients with acromegaly previously treated with octreotide LAR. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:433-480.
6. Caron P, Bekers A, Cullen DR, Goth MI, Gutt B, Laurberg P, Pico AM, Valimaki M, Zgliczynski W. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide Autogel) in the management of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 99-104.

# Dermatitis de Contacto Alérgica por Alcanfor Contenido en un Líquido Rubefaciente

VILAPLANA J\*, ROMAGUERA C\*\*, CAMPDERROS L.\*\*\*

\* *Unidad de Alergia cutánea. Hospital Clinic.* \*\* *Unidad de Alergia cutánea. Hospital Clinic y U.R.V.* \*\*\* *Puig Research Center. Unidad de Alergia. Servicio de Dermatología. Hospital Clinic. Barcelona.*

## RESUMEN

Se describe una dermatitis de contacto alérgica por alcanfor contenido en un líquido rubefaciente usado por una mujer de 58 años. Es el primer caso descrito en nuestra Unidad de Alergia y el segundo en la literatura. Esta es una sustancia química contenida en numerosos productos y pensamos que al no disponer del alérgeno preparado en las baterías; puede ser que haya sido infravalorado como alérgeno.

**Palabras clave:** Alcanfor, mentol, eucaliptol, trementina, metil salicilato y dermatitis de contacto.

## ABSTRACT

*We refer a contact dermatitis by camphor container in a rubefacient liquid as unique sensitization in a women 58 years old. It's the second case in the medline and the first in our allergy unit. In our country there are more than 60 products OTC that contain camphor. For these reason we think that camphor is a weak sensitizer or as it is not into our standerizad allergens, can be an misleded allergen.*

**Key words:** *Camphor, mentol, eucalyptol, turpentine, methyl salicylate and contact dermatitis.*

## Introducción

El 3-(4-methylbenzylidene) camphor se extrae de las plantas de *Cinnamomum Camphora* y en medicina se usa por sus propiedades antisépticas, rubefacientes, estimulante de la circulación sanguínea, mejorando los niveles de lípidos y glucosa en la diabetes tipo II<sup>1</sup>; para el tratamiento de las conjuntivitis, diarreas, como calmante de sistema nervioso y en EEUU es usado como ingrediente activo en múltiples productos OTC que van desde las lacas de uñas, aceites de baño, cremas hidratantes hasta colorete. Las preparaciones mas frecuentes son: a/ *cinnammomum camphora* (camphor), aceite extraído de la corteza. b/ *cinnammomum camphora* (camphor) extraído de la resina de la planta y c/ *cinnammomum camphora* (camphor) extraído de las hojas del árbol. Las tres presentaciones contienen los mismos ingredientes y solo varía la concentración. de los mismos.

## Caso clínico

Se trata de una mujer asiática de 58 años, ama de casa y sin antecedentes personales ó familiares de interés.

En Enero del 2005 y en una caída accidental, sufre un traumatismo en lateral externo del brazo izquierdo y tras el cual aqueja dolores musculares de la zona que el médico de cabecera trata con un anti-inflamatorio no esteroideo (Piroxicam) por vía oral a dosis de 20mg/3v/día. A los 7 días la paciente había mejorado ostensiblemente y decide dejar el tratamiento prescrito por el medico de cabecera y utilizar un rubefaciente, antiálgicos que su hijo le trajo de su país.

La paciente utiliza el producto durante un mes dos veces al día, después del cual refiere la aparición de eritema, pápulas y vesículas en la zona que al relacionarlas con la aplicación del producto suspende su aplicación.

El eccema de contacto de la zona fue tratada por el médico de cabecera con antihistamínicos vía digestiva y corticoides tópicos (Clorhidrato de hidrocortisona y clobetasol) con mejoría clínica evidente en 12 días.

En nuestra unidad de alergia cutánea fue estudiada con la batería estándar europea y la batería de cosméticos de Chemotecnique y con el foto patch del Grupo Español con resultados negativos.

Un mes más tarde se cita a la paciente para ser estudiada mediante patch test con las sustancias químicas que componían el producto utilizado con el resultado que se expresa en la tabla 1.

**Tabla 1. Components of the solution and results at 48 and 96 hours**

Chemical substance and dilution	48 hours	96 hours
Methyl Salicylate 2% o.o.	-	-
Menthol 1% pet.	-	-
Camphor 10% pet.	++	+++
Turpentine oil 10% o.o.	-	-
Eucalyptol 1% alc.	-	-

### Discusión

Solo se ha descrito un caso de dermatitis de contacto por camphor contenido en unas gotas óticas y en las que el paciente presentaba además otras sensibilidades como Thiomersal y Euxyl K-400<sup>2</sup>. Nuestro caso presenta la característica de ser una sensibilización única.

En nuestro país es frecuente atender a pacientes extranjeros y en nuestro medio la colonia asiática es cada vez más numerosa; estos pacientes utilizan con frecuencia este tratamiento a base de extractos de plantas y lo consideran inocuos y de gran efectividad<sup>4</sup> y que en muchas ocasiones los complementan con los tratamientos médicos.

En España existen fármacos con similares indicaciones y composición y sin embargo no se ha descrito ninguna sensibilización por este componente<sup>15</sup>.

Otro aspecto que nos llama la atención de este caso es el que nos haya dado negativo el filtro solar (4methylbenzylidene camphor) al realizar el foto-patch, puesto que este filtro contiene un anillo camphor en su estructura unida a grupos metilbencénicos. Esto solo puede explicarse por la dificultad que presenta la separación de este anillo ya que el fotoprotector como tal ha sido ampliamente descrito como sensibilizante<sup>9,11,16,17</sup> y también como fotosensibilizante<sup>18,19,20</sup>.

Finalmente debemos remarcar que la mayoría de la unidades de alergia cutánea no disponen de este alérgeno en ninguna de sus baterías

y este puede ser otro de los motivos que nos expliquen la rareza de publicaciones.

### Bibliografía

1. Stevenson OE, Finch TM. Allergic contact dermatitis from rectified camphor oil in Earex ear drops. *Contact Dermatitis*. 2003;49:51.
2. Burkhart CG, Burkhart HR. Contact irritant dermatitis and anti-pruritic agents: the need to address the itch. *J Drugs Dermatol*. 2003;2:143-6.
3. Sanad EM, Helmy AZ, Morsy TA. Ant allergy in Benha District Qalyobia Governorate, Egypt. *J Egypt Soc Parasitol* 2002;32:901-6.
4. Ernst E. Adverse effects of herbal drugs in dermatology. *Br J Dermatol* 2000;143:923-9.
5. Christensen LP, Jakobsen HB, Paulsen E, Hodal L, Andersen KE. Airborne Compositae dermatitis: monoterpenes and not parthenolide are released from flowering Tanacetum parthenium (feverfew) plants. *Arch Dermatol Res* 1999;291:425-31.
6. Mancel E, Drouet M, Sabbah A, Avenel-Audran M. [Allergy to sunscreens]. *Allerg Immunol (Paris)* 1999;31:195-9.
7. Marrot L, Belaidi JP, Chaubo C, Meunier JR, Perez P, Agapakis-Causse C. An in vitro strategy to evaluate the phototoxicity of solar UV at the molecular and cellular level: application to photoprotection assessment. *Eur J Dermatol* 1998;8:403-12.

8. Schmidt T, Ring J, Abeck D. Photoallergic contact dermatitis due to combined UVB (4-methylbenzylidene camphor/octyl methoxycinnamate) and UVA (benzophenone-3-butyl methoxydibenzoylmethane) absorber sensitization. *Dermatology* 1998;196:354-7.
9. Schauder S, Ippen H. Contact and photocontact sensitivity to sunscreens. Review of a 15-year experience and of the literature. *Contact Dermatitis* 1997;37:221-32.
10. Marguery MC, Rakotondrazafy J, el Sayed F, Bayle-Lebey P, Journe F, Bazex J. Contact allergy to 3-(4' methylbenzylidene) camphor and contact and photocontact allergy to 4-isopropyl dibenzoylmethane. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1996;11:209-12.
11. Aguirre A, Oleaga JM, Zabala R, Izu R, Díaz-Pérez JL. Allergic contact dermatitis from Reflex spray. *Contact Dermatitis* 1994;30:52-3.
12. Bilslund D, Ferguson J. Contact allergy to sunscreen chemicals in photosensitivity dermatitis/actinic reticuloid syndrome (PD/AR) and polymorphic light eruption (PLE). *Contact Dermatitis* 1993;29:70-3.
13. Buckley DA, O'Sullivan D, Murphy GM. Contact and photocontact allergy to dibenzoylmethanes and contact allergy to methylbenzylidene camphor. *Contact Dermatitis* 1993;29:47.
14. Schauder S, Ippen H. [Photoallergic and allergic contact eczema caused by dibenzoylmethane compounds and other suncreening agents]. *Hautarzt* 1988;39:435-40.
15. de Groot AC, van der Walle HB, Jagtman BA, Weyland JW. Contact allergy to 4-isopropyl-dibenzoylmethane and 3-(4'-methylbenzylidene) camphor in the sunscreen Eusolex 8021. *Contact Dermatitis* 1987;16:249-54.
16. Hausmann A, Kleinhan D. Allergic contact eczema caused by a UV radiation filter in a sunscreen cream--2 case reports. *Z Hautkr* 1986;61:1654-6.
17. Hunloh W, Goerz G. Contact dermatitis from Eusolex 6300. *Contact Dermatitis* 1983;9:333-4.
18. Paschourd JM. Some cases of contact eczema with group sensitization. *Dermatologica* 1963;127:349-64.

# Dermatitis de contacto de origen profesional por Raya

FERNÁNDEZ REDONDO V, PÉREZ PÉREZ LC, SANTIAGO T, TORIBIO J

*Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela.*

## RESUMEN

Presentamos un caso de una mujer, cocinera de profesión, con antecedentes personales de rinitis y urticaria-angioedema en relación con ingesta de marisco, que refería lesiones habonosas y en ocasiones eczematosas al contacto con ciertos pescados y crustáceos, en las manos y en antebrazos. Su cuadro se había iniciado poco después de comenzar su trabajo en cocina y las exploraciones complementarias demostraron mediante pruebas cutáneas y serológicas una reacción inmediata con la raya y diferentes moluscos y crustáceos. Realizadas pruebas epicutáneas, presentaba una sensibilización a las sales de níquel y de oro.

**Palabras clave:** Dermatitis de contacto proteica, urticaria de contacto, dermatitis profesional, raya, pescado

## ABSTRACT

*We report the case of a female cook, with a personal history of rhinitis and Urticaria-Angioedema related to seafood intake, which referred habonous and eczematous lesions in hand and forearm after exposition to different fishes and seafood. The lesions presented short time after starting her current job. Cutaneous and serum tests demonstrated an immediate reaction to ray and different crustaceans and molluscs. Epicutaneous tests referred high sensitisation to nickel and gold salts.*

**Key words:** Protein contact dermatitis, contact urticaria, occupational dermatitis, Raya, fish

## Introducción

El síndrome de la "Urticaria de contacto" fue descrito en 1976 y se diferenciaron sus manifestaciones desde una afectación meramente local a cuadros de shock anafiláctico<sup>1</sup>. Los peces gelatinosos figuran en la lista de agentes causales de urticaria crónica y de contacto no inmunológica; así mismo, pescados y mariscos también han sido relacionados con urticaria de contacto inmunológica<sup>1,2</sup>.

Hjorth y Roed-Petersen definieron en el mismo año la Dermatitis de Contacto Proteica como un cuadro dermatológico de morfología eczematosa, presente en ciertos pacientes con hipersensibilidad tipo IV, resultante de exposiciones crónicas y continuas a ciertos alérgenos en los que se podía demostrar una hipersensibilidad inmediata previa<sup>3</sup>. Los enfermos afectados relacionaban su proceso con exposición laboral siendo proteínas de origen animal y/o vegetal los alérgenos implicados. Una constitución atópica así como una piel alterada facilita la penetración de estas proteínas con capacidad antigénica. La relación profesional es obvia en casi

todas las ocasiones, mejorando toda la sintomatología al restringir el contacto con estas sustancias.

La Raya (*Raia asterias*, *Raia clavata*, *Raia oxyrhinchus*) es un pez cartilaginoso, de cuerpo plano con aletas pectorales triangulares unidas a la cabeza. Su carne es blanca y sabrosa. Se localiza en mar frío y templado. Frecuente en la costa atlántica ibérica. Pueden clavar su aguijón al movilizar la cola produciendo un efecto tóxico local. En ocasiones, se han descrito desgarros, infecciones, arritmia y muerte<sup>4</sup>.

## Caso Clínico

Mujer de 28 años de edad, cocinera de nuestro hospital, que acude a consulta por un Herpes Simple Recidivante labial e intolerancia al aciclovir tópico. En sus antecedentes personales refería reacciones habonosas y pruriginosas al contacto con algunos mariscos y pescados, en especial con raya, de más de 5 años de evolución. Así mismo, presentaba lesiones de urticaria-angioedema con la ingesta de algún marisco. No usaba de forma habitual guantes de goma. En esta fecha se revisaba en la

unidad de Alergia por un cuadro de rinitis intermitente y asma bronquial leve. Posteriormente fue diagnosticada de sensibilización a los ácaros domésticos y de almacenamiento, polen de gramíneas, abedul y plántago. Sus antecedentes familiares carecían de interés.

La exploración dermatológica en esos momentos ponía de manifiesto unas lesiones residuales de Herpes Simple en borde labial superior y unas pápulas eritemato-edematosas, en 1º,2º,3º dedos de manos y aisladas en palma de mano y cara flexora de antebrazos. Eran pruriginosas, y en ocasiones, refería sensación de quemazón.

La paciente se trataba "a demanda" con corticoides locales (prednicarbarto) pues si las lesiones evolucionaban, refería aumento del prurito, además de eritema y engrosamiento epidérmico con posterior fisuración. En clara relación con la manipulación de un pescado blanco, la Raya, empleado en diferentes platos regionales, la evolución era satisfactoria, con regresión del cuadro al no mantener un contacto con el mismo. En su trabajo actual, cocinera de nuestro Hospital, la relación con marisco era muy esporádica.

Las pruebas epicutáneas fueron realizadas con la batería standard del GEIDC, tiosulfato sódico de oro, aciclovir, piel y carne de raya crudas "tal cual". Resultaron positivas exclusivamente para níquel y oro.

El *Prick by Prick Test* fue realizado en cara flexora de antebrazo con gamba, almeja, mejillón, berberecho, langostino, cigala, raya, limón, tomate, histamina. La lectura realizada a los 20 minutos demostraba una reacción positiva (igual o superior a la histamina) para la gamba, almeja, langostino, cigala y raya.

La determinación de IgE total fue de 649 KUI/L (0-100) y las determinaciones específicas mostraron los siguientes resultados: IgE Cangrejo 0,67 (0-0,035), IgE Gamba 0,73 (0-0,35), IgE Langosta 1,69 (0-0,35). Las IgE para mejillón, atún, salmón y bogavante presentaron valores dentro de la normalidad.

No ha vuelto a presentar lesiones en su trabajo por estar exenta de la manipulación de pescados y mariscos a los cuales se hallaba sensibilizada

## Discusión

La Urticaria de contacto<sup>1</sup> se puede manifestar como prurito localizado, presencia de habones en el lugar de contacto, lesiones generalizadas y fenómenos de anafilaxia. Pueden ser de causa inmunológica (mediadas por IgE) y no inmunológicas, pero la característica común en ambos casos es el prurito y el carácter evanescente de las lesiones. El estudio histopatológico no muestra criterios de Dermatitis Espongiótica o de Vasculitis. Los trabajadores que manipulan alimentos frescos están más propensos a su padecimiento<sup>1</sup>.

La primera revisión de posibles casos de Dermatitis de Contacto Proteica fue realizada en 1993 por Janssen y cols<sup>5</sup>. En esa década aparecieron nuevas comunicaciones en relación con diferentes alimentos y situaciones especiales del trabajo realizado por los pacientes afectados. Así, una humedad mantenida, el deterioro de la piel y la irritación con jugos vegetales o de origen animal, vísceras, eran factores predisponentes para su padecimiento.

Ambas entidades afectaban en mayor número a profesionales en la manipulación de alimentos o en la preparación para su comercialización.

En la bibliografía especializada se afirma que una alergia alimentaria verdadera afecta al 1% de la población y fracciones muy pequeñas pueden producir los síntomas. En la mayor parte de los casos se implica a la leche, los huevos, el trigo, la soja frutos secos como el cacahuete, pescados y mariscos<sup>2</sup>. La prevalencia de estos síntomas refleja los hábitos alimenticios<sup>6</sup>. Así, en nuestra Comunidad autónoma al igual que en Suecia o Dinamarca, el marisco es la primera causa de alergia alimenticia en adultos, aumentando su proporción si coexisten manifestaciones de alergia por ácaros o por polen de abedul<sup>6</sup>. Las reacciones de hipersensibilidad aumentan también con el vapor del cocinado, ejercicio y tratamientos con AINES.

En el caso que aportamos, cocinera de profesión, ella intuía el origen de sus problemas en manos y antebrazos por su reacción inmediata ante ingesta de algunos mariscos, e intentaba evitar el contacto con todo tipo de pescados, especialmente con la Raya. Las exploraciones realizadas no lograron confirmar una reacción de hipersensibilidad tipo IV para el pescado sospechoso. Sin embargo, el prick test positivo realizado en piel no afecta fue

determinante para el diagnóstico de enfermedad ocasionada por el entorno laboral. No se ha realizado IgE específica para la raya.

La contaminación del pescado por *Anisakis* y la falta de concordancia entre las pruebas serológicas y cutáneas pueden entorpecer el diagnóstico. Porcel y cols. han descrito en nuestro país una mujer de 36 años afecta de urticaria de contacto al tocar pescado fresco (lenguado, bacalao, merluza), que no presentaba síntomas locales o generales con su ingesta por lo que realizaron estudios *in vitro* e IgE específicas con extractos del pescado cocinado<sup>7</sup>. Recientemente, Conde-Salazar y cols<sup>8</sup> aportan 2 nuevos casos de Urticaria de Contacto de origen laboral, por pescado y mariscos, en dos jóvenes cocineros. Las dermatosis en las manos presentes en profesionales que deban manipular pescados son de origen laboral entre 3-11% de los casos (9). Para llegar al diagnóstico es preciso realizar diferentes pruebas cutáneas y analíticas pues los resultados no son siempre concordantes.

Nosotros sospechamos que la rapidez en el autodiagnóstico de presunción, fue decisiva para evitar la ulterior transformación en una dermatitis de contacto proteica, permaneciendo en la actualidad una hipersensibilidad inmediata, que se manifiesta como una Urticaria de Contacto. La posibilidad de eczema alérgico de contacto por manipulación de algunos mariscos y crustáceos ricos en níquel, no puede ser obviada en este caso, por lo que se le dieron las indicaciones oportunas. Así, consideramos que nuestra paciente (atópica y con alergia a los ácaros del polvo y diferentes pólenes) se encuentra afecta de una urticaria de contacto por pescado y mariscos, además de una dermatitis alérgica de contacto por níquel, exacerbada en su medio laboral.

Una anamnesis cuidadosa y la perseverancia para la realización de pruebas complementarias fueron necesarias para diagnosticar

una enfermedad laboral en una profesional que solo acudía a nosotros para modificación terapéutica de un herpes simple catamenial.

**Agradecimiento:** A la Dra. Margarita Armisen, de la unidad de Alergia del Hospital de Conxo, por su colaboración en el estudio de esta paciente.

### Bibliografía

1. Odom RB, Maibach HI. Contact urticaria: a different contact dermatitis. *Cutis* 1976; 18: 672-676.
2. Moneret-Vautrin DA Allergic and pseudo-allergic reactions to foods in chronic urticaria. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130, nº1: IS 35-42.
3. Hjorth N, Roed-Petersen J. Occupational protein contact dermatitis in food handlers. *Contact Dermatitis* 1976; 2:28-42
4. Nueva Enciclopedia Larousse. Editorial Planeta. Barcelona (España).
5. Janssen V, Morren M, Goossens A, Degreef H. Protein contact dermatitis: myth or reality? *Br J Dermatol* 1995; 32:1-6.
6. Eriksson NE, Moller, C, Werner S, Magnusson J et al. Self-reported food hypersensitivity in Sweden, Denmark, Estonia, Lithuania and Russia. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 70-79.
7. Porcel S, León F, Cumplido J et al. Contact urticaria caused by heat-sensitive raw fish allergens. *Contact Dermatitis* 2001; 45:139-142.
8. Conde-Salazar L, Vázquez-Cortés S, González de Olano D et al. Occupational contact urticaria caused by sea food handling. *Contact Dermatitis* 2005; 53: 178.
9. Jeebhay MF, Robins TG, Lehrer SB, Lopata AL. Occupational seafood allergy: a review. *Occup Environ Med* 2001; 58: 553-562

# Reacción de Hipersensibilidad por Glicerina Cromada

SÁNCHEZ SCHMIDT JM, GIMÉNEZ ARNAU AM, PUJOL VALLVERDÚ R

*Servicio de Dermatología, Hospital del Mar. IMAS, Universitat Autònoma de Barcelona*

## RESUMEN

La glicerina cromada es un agente esclerosante en el que la presencia de cromo trivalente es capaz de inducir o bien reactivar una hipersensibilidad al cromo. Presentamos el caso de una mujer de 61 años de edad que desarrolló lesiones cutáneas en los puntos de inyección de glicerina cromada para esclerosis de varículas de las piernas. Se trataba de pápulas, nódulos y placas infiltradas, eritematosas y violáceas, dolorosas que se situaban en los puntos de inyección. Patológicamente, se observaron vasos trombosados con signos de recanalización en dermis superficial y media, así como un infiltrado inflamatorio de linfocitos, histiocitos y acúmulos de eosinófilos de predominio perivascular e intersticial, afectando toda la dermis y el tejido celular subcutáneo. La positividad de las pruebas epicutáneas frente dicromato potásico y la glicerina cromada permitió imputar al cromo como responsable de esta reacción de hipersensibilidad retardada.

**Palabras clave:** cromo, dicromato potásico, esclerosis, eczema, glicerina cromada, hipersensibilidad, varices.

## ABSTRACT

*Chromated glycerin is a common sclerosing agent whose chrome content is capable to induce an elicit a delayed hypersensitivity reaction to chrome salts. The case of a 61 years old woman is presented. She developed cutaneous lesions in the venous canulation sites with chromated glycerin. This compound was used to treat her legs varicose veins. The patient suffered from painful erythematous and violaceous papules, nodules and plaques at the injection sites. Skin pathology showed thrombosed vessels with rechannelization signs at the superficial and mid dermis. A perivascular and interstitial inflammatory infiltrate of lymphocytes, histiocytes and eosinophils spread the dermis and the hypodermis showing a delayed hypersensitivity reaction. Positive patch test to potassium dichromate and chromated glycerin allowed us to involve chrome as the responsible of this cutaneous adverse event.*

**Key Words:** chrome, sclerosis, eczema, chromated glycerin, hypersensitivity, varicose veins

## Introducción

La glicerina cromada es un agente esclerosante cuyo componente crómico (empleado a concentraciones entre el 25 y el 100%) es capaz de inducir una reacción por hipersensibilidad o bien reactivar una hipersensibilidad previa al cromo. Presentamos el caso de una paciente que desarrolló lesiones cutáneas en los puntos de inyección de glicerina cromada para el tratamiento de varículas en extremidades inferiores.

## Caso clínico

Mujer de 61 años de edad con antecedentes destacables de alergia a la penicilina e hipersensibilidad al dicromato potásico confirmada mediante pruebas epicutáneas. Había sido sometida a

tratamiento previo de sus varículas de las extremidades inferiores con un agente esclerosante desconocido.

Acudió al Servicio de Dermatología del Hospital del Mar IMAS por la aparición de unas lesiones cutáneas en las extremidades inferiores de ocho días de evolución, tras la práctica de una esclerosis de varículas con una fórmula que contenía glicerina cromada. La composición de la fórmula empleada era la siguiente: 95% de glicerina cromada, 2% de etanol absoluto y 3% de lidocaína al 5%. La paciente experimentó dolor y escozor intensos ya en el momento de la inyección del producto esclerosante. La exploración física permitió objetivar lesiones en forma de pápulas, nódulos y placas infiltradas, eritematosas y violáceas, dolorosas que se situaban en los puntos de inyección de la esclerosis. Además,

se observaban hiperpigmentaciones lineales sobre algunas de las varículas esclerosadas.

Se practicó una biopsia mediante punch de una de las lesiones para estudio histopatológico y microbiológico. En la tinción con hematoxilina-eosina se observaron vasos trombosados con signos de recanalización en dermis superficial-media, así como un infiltrado inflamatorio de predominio perivascular y menor componente intersticial en todo el espesor de la dermis que se extendía al tejido celular subcutáneo. No se observaron signos de vasculitis. El infiltrado inflamatorio estaba compuesto por linfocitos, histiocitos y acúmulos de eosinófilos. Las tinciones para detectar microorganismos así como los estudios microbiológicos para descartar infecciones bacterianas, fúngicas o por micobacterias fueron negativos.

Se realizaron pruebas epicutáneas con la serie estándar recomendada por el GEIDAC (Grupo Español para la Investigación del Eczema de Contacto y Alergia Cutánea) y el EECDRG (European Environmental Contact Dermatitis Research Group), la serie de anestésicos locales de Almirall-Hermal que incluye lidocaína (hidrocloruro) al 15% en vas. y polidocanol al 3% en vas., la fórmula de glicerina cromada utilizada en la esclerosis y una nueva fórmula de glicerina cromada que no había sido responsable de la reacción. Se pudo confirmar en dos ocasiones la hipersensibilidad por dicromato potásico al 0,5% en vas. (+++) y se obtuvo una reacción positiva a las 96 horas en la zona de aplicación epicutánea de la glicerina cromada con ambas formulaciones (++) la empleada durante la esclerosis responsable de la reacción y una fórmula de nueva ejecución. La aplicación de la glicerina cromada en epicutánea siguiendo el mismo protocolo a un total de 10 pacientes control no alérgicos al dicromato potásico fue en todos los casos negativa.

Se pudo así diagnosticar el efecto adverso sufrido por la paciente como una reacción de hipersensibilidad retardada provocada por el cromo contenido en la glicerina cromada. Los signos inflamatorios de las lesiones cutáneas desaparecieron tras una semana de aplicación de corticoides de alta potencia y las hiperpigmentaciones se resolvieron espontáneamente tras cinco meses de seguimiento.

## Comentario

Numerosos agentes esclerosantes se han demostrado eficaces en el tratamiento de las venas varicosas y de las telangiectasias. Se recomienda emplear la mínima concentración efectiva para reducir la incidencia y la severidad de las secuelas. Experimentalmente, se han estudiado los cambios histológicos provocados en las venas por diversos agentes esclerosantes como son la glicerina cromada, el sodio tetradecil sulfato, el polidocanol y el suero salino hipertónico con y sin dextrosa. Estos agentes inducen la formación precoz de un trombo endovascular y necrosis endotelial que con el tiempo se sustituye por fibrosis y por fenómenos de recanalización<sup>1,2</sup>.

La glicerina cromada es un agente esclerosante de baja potencia que actúa como irritante químico. Su uso tiene como factores limitantes la viscosidad de la formulación, hecho que dificulta su manejo así como el dolor que provoca en el momento de su inyección. Por estas razones acostumbra a ser diluida con suero fisiológico o bien con lidocaína. Entre las ventajas que se le atribuyen destaca el menor riesgo descrito de hiperpigmentación residual respecto al polidocanol<sup>3</sup>.

Las reacciones alérgicas inmediatas tras la inyección de agentes esclerosantes se han descrito globalmente en un 0'2% de casos, ya sea en forma de urticaria de contacto o incluso como reacción de anafilaxia. Las complicaciones tras la escleroterapia con glicerina cromada son poco frecuentes y entre ellas se han descrito micro trombos, hiperpigmentaciones residuales, necrosis localizadas, tromboembolismos, hematuria a altas dosis y reacciones alérgicas en forma de vasculitis y reacciones eczematosas locales<sup>4,5</sup>. Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer en pacientes previamente sensibilizados al cromo aunque también puede ser la glicerina cromada fuente de sensibilización en sí misma.

En la paciente que hemos estudiado la sintomatología cutánea se inició inmediatamente en forma de dolor local desarrollándose las pápulas, nódulos y placas en los sucesivos días de la esclerosis llegando a su máximo desarrollo al cabo de más de siete días. Este curso clínico es propio de las reacciones por hipersensibilidad retardada. La biopsia cutánea practicada entonces, mostraba además de

los cambios histológicos propios del proceso de escleroterapia y consistentes en trombosis, fibrosis y fenómenos de recanalización, un infiltrado inflamatorio linfocitario con eosinófilos de la dermis perivascular e intersticial que se extendía hasta la hipodermis propio de los procesos de hipersensibilidad. Clínicamente e histológicamente la reacción inducida por la glicerina cromada no era la propia de la evolución natural de una esclerosis de varículas y requirió tratamiento esteroideo.

Las pruebas epicutáneas demostraban que la paciente era sensible por contacto a las sales de cromo. La epicutánea con glicerina cromada tal cual era menos intensa que la observada con el dicromato potásico al 0,5% en vaselina, alérgeno habitualmente empleado en la serie estándar de las epicutáneas. Este hecho se explica porque el cromo contenido en la formulación de glicerina cromada es trivalente lo que condiciona una mala difusión transepidérmica del metal. Es el cromo hexavalente la principal fuente de sensibilizaciones por contacto al cromo, el dicromato potásico. La paciente sensible a las sales de cromo experimentó un proceso de hipersensibilidad retardada cuando el cromo trivalente de la glicerina cromada fue inyectado intravascularmente. Por razones obvias desde el punto de vista ético, habiéndose observado una prueba epicutánea positiva frente la glicerina cromada no se procedió a realizar una intradermoreacción con la misma.

Se recomienda la realización sistemática de una adecuada anamnesis en todos los pacientes que se hayan de someter a procedimientos de escleroterapia. Se debiera incluir la cuestión referente

a la historia previa de eczema de contacto independientemente de la naturaleza del agente esclerosante a emplear, glicerina cromada o polidocanol. Ello quizá permitiría la identificación de los pacientes con potencial riesgo de desarrollar un efecto adverso cutáneo. En caso de sospecha se sugiere la realización de las pruebas epicutáneas en centros de reconocida experiencia para evaluar la hipersensibilidad retardada frente los componentes de la formulación que se hubiera de emplear.

La glicerina cromada no se encuentra comercializada y se carece de estudios actualizados de eficacia y de seguridad.

### Bibliografía

1. Marin DE, Goldman MP. A comparison of Sclerosing Agents : Clinical and histologic Effects of Intravascular Sodium Tetradecyl Sulfate and chromated glycerin in the dorsal rabbit ear vein. *J Dermatol Surg Oncol* 1990 ; 16 :18-22
2. Rotter SM, Weiss RA. Human saphenous vein in vitro model for studying the action of sclerosing solutions. *J Dermatol Surg Oncol* 1993 ;19 :59-62
3. Georgiev M. Postsclerotherapy Hyperpigmentations. *J Dermatol Surg Oncol* 1993 ;19 :649-652
4. Ramelet AA, Ruffieux C, Poffet D. Complications locales après sclérose a la glycérine chromée. *Phlébologie*, 1995; 48(3): 377-80.
5. Corazza M, Zampino MR, Lauriola MM, Vecchiati G, Virgili A. An unusual local reaction after microsclerotherapy with chromated glycerin. *Dermatitis*, 2006; 17(4):198-200.

# Dermatitis Alérgica de Contacto Profesional por Resina de Fenol-Formaldehído

CUBERO SALDAÑA JL, HERAS MENDEZA F, REY ZUFÍA M, CONDE-SALAZAR GÓMEZ L.

## RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente que sufría eccemas en antebrazos y cara durante los periodos laborales. Trabajaba barnizando el interior de latas con resinas epoxi, acrílicas y de fenol. Las pruebas epicutáneas demostraron una sensibilización a la resina de fenol-formaldehído, por lo que fue apartado de su puesto de trabajo, desapareciendo la clínica.

**Palabras clave:** dermatitis de contacto profesional; resina de fenol-formaldehído; fenol; formaldehído; latas; barniz.

## ABSTRACT

*We present a patient who had dermatitis on the arms and face during his working periods. He worked varnishing cans with epoxy resins, acrylates and phenol-formaldehyde resins. Patch-tests were positives to phenol-formaldehyde resins. He was changed from duty, with disappearance of the dermatitis.*

**Key words:** occupational contact dermatitis; phenol-formaldehyde resins; phenol; formaldehyde; cans; lacquer.

## Caso clínico

Paciente de 31 años con antecedentes personales de rinoconjuntivitis alérgica por hipersensibilidad al epitelio de gato que es remitido a nuestro servicio para estudio de unas lesiones eritematosas y descamativas, muy pruriginosas, localizadas en cara ventral y lateral de antebrazos y en la cara, y que presenta desde hace 7 años. Durante todo este tiempo ha recibido tratamiento con corticoides tópicos, sistémicos y antihistamínicos orales que producen una remisión temporal de las lesiones. También refiere que presenta mejoría durante las vacaciones y bajas laborales.

Trabaja como mecánico de línea en el área de barnizado interior de una fábrica de latas para bebida desde hace 8 años, y relaciona la aparición de las lesiones con el cambio que se realizó hace 7 años de producto utilizado para el lacado interior de las latas.

En la ficha técnica de dicho producto se pueden diferenciar, entre otras sustancias, resinas epoxi, acrílicas y de fenol-formaldehído.

Se realizan pruebas epicutáneas con la batería estándar del GEIDAC ampliada (True Test® y Chemotechnique®), y baterías de resinas epoxi, acrilatos y plásticos (Chemotechnique®),

observándose sensibilización al quaternium 15, formaldehído, hexamethylentetramine, resina de fenol-formaldehído y 2-monometilolfenol.

El paciente es diagnosticado de dermatitis alérgica de contacto profesional por resinas de fenol-formaldehído. Fue apartado a otro puesto de trabajo, donde no tiene contacto con estas resinas, con lo que su eccema no ha vuelto a aparecer.

## Discusión

El paciente descrito se sensibilizó a la resina de fenol-formaldehído contenida en este producto, pero no a otras resinas más sensibilizantes y con las que también estaba en contacto, como son las resinas epoxi y acrílicas.

Las resinas de fenol-formaldehído fueron descubiertas por Adolf von Baeyer en 1872, al observar que la reacción entre el fenol y el formaldehído daba lugar a una resina. En 1909 Leo H. Baekeland comercializó el primer producto basado en estas resinas bajo el nombre de Baquelita.

Estas resinas tienen como características principales la solidez, dureza, resistencia al calor, aislamiento eléctrico y miscibilidad. Por este motivo su uso se encuentra ampliamente extendido en la industria eléctrica, textil, del automóvil, del papel, etc.

Además pueden mezclarse con diferentes productos para modificarlas o para aportarles nuevas propiedades.

Las dermatitis de contacto profesionales por estas resinas obligan a un cambio de puesto de trabajo en los pacientes que manipulan el producto.

# Dermatitis Alérgica de Contacto a EDTA Tetrasódico

## Contenido en un Filtro Solar

SÁNCHEZ-PEDREÑO P, MARTÍNEZ MENCHÓN T, CORBALÁN VÉLEZ R, MARTÍNEZ  
ESCRIBANO J, FRÍAS INIESTA J

*Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia*

### RESUMEN

Presentamos el caso de un varón que desarrolló un eczema después de la utilización de un filtro solar, debido a la sensibilización a EDTA contenido en ese producto.

**Palabras clave:** Dermatitis alérgica de contacto, filtro solar, EDTA

### ABSTRACT

*We present a case of a man who developed an eczema after the use of a sunscreen, due to sensitization to EDTA contained in that product.*

**Key words:** Allergic contact dermatitis, sunscreen, EDTA

### Caso Clínico

Varón de 75 años de edad, jubilado (exagricultor), intervenido de varios tumores epiteliales malignos, por lo que se prescribió filtro solar SPF+ Uriage. A los 10 meses del uso de dicha sustancia acudió a consultas presentando lesiones eczematosas en las localizaciones donde aplicaba el filtro solar (cara, cuello y dorso de manos).

Se efectuaron pruebas epicutáneas (batería estándar del GEIDAC), batería de filtros solares (Chemotechnique) y crema extrem SPF+ Uriage. A las 96 horas se observó positividad para la crema extrem SPF+ Uriage (++)

Desglosando los componentes aportados por la casa comercial se obtuvo positividad a EDTA (ácido etilendiamino tetra-acético) tetrasódico (+) al 0.2% en agua. EDTA tetrasódico fue negativo en 5 controles.

### Discusión

EDTA y sus sales se usan como conservantes en colirios, gotas nasales y óticas. A pesar de no tener gran actividad antibacteriana, EDTA

aumenta el poder antibacteriano del cloruro de benzalconio, clorobutanol y thiomersal en las soluciones oftálmicas. Además es un agente quelante que muestra una fuerte afinidad por los iones metálicos como níquel, calcio, magnesio y plomo. Por sus propiedades quelantes se utiliza en el tratamiento de enfermedades sistémicas como cálculos urinarios, depósitos corneales, hipercalcemia y envenenamiento de plomo. EDTA también es un estabilizante de diversas soluciones (ácido ascórbico, peróxido de hidrógeno, formaldehído, ácido fólico e hialuronidasa)<sup>1</sup>

Aunque son sustancias muy utilizadas, EDTA y sus sales sensibilizan con poca frecuencia. El primer caso publicado se debe a Raymond y Cross en 1969<sup>2</sup>. DeGroot<sup>3</sup> describió un paciente con sensibilización a EDTA por la aplicación de una crema de corticoide. En las publicaciones más recientes, EDTA se encontraba en un anestésico local<sup>4</sup> y en una loción cosmética<sup>5</sup>, respectivamente. En este último caso se demostró, además, reacción cruzada entre distintas sales de EDTA (trisódica, disódica y tetrasódica). La mayor solubilidad de las sales de EDTA justificaría el aumento de su capacidad antigénica.

Por otra parte, aunque EDTA muestra semejanzas estructurales con etilendiamina, la mayoría de autores no han observado reacciones cruzadas entre ambos compuestos<sup>1</sup>.

Nuestro paciente presentó una relación estrecha entre la aplicación del filtro solar y la aparición del eczema. Sólo se obtuvo positividad a EDTA tetrasódico al 0.2% en agua contenido en el filtro solar, mostrando además negatividad a etiléndiamina. Las lesiones se resolvieron al abandonar el filtro solar.

### **Bibliografía**

1. Rietschel RL, Fowler JF Jr: Allergy to preservatives and vehicles in cosmetics and toiletries. En: Fisher's Contact Dermatitis, Rietschel RL, Fowler JF Jr ed., 2001, p. 211-259.
2. Raymond JZ, Gross PR: EDTA preservative dermatitis. Arch Dermatol 1969; 100: 436-40.
3. DeGroot AC. Contact allergy to EDTA in a topical corticosteroid preparation. Contact Dermatitis 1986; 15: 250-2.
4. Brushan M, Beck MH. Allergic contact dermatitis from disodium ethylenediamine tetra-acetic acid (EDTA) in a local anaesthetic. Contact Dermatitis 1998; 38: 183.
5. Kimura M, Kawada A: Contact dermatitis due to trisodium ethylenediaminetetra-acetic acid (EDTA) in a cosmetic lotion. Contact Dermatitis 1999; 41: 341.

# Eczema de contacto alérgico por tatuaje temporal

SILVESTRE JF, BLANES M, PASTOR N, MATAIX J, LUCAS A

*Sección de Dermatología. Hospital General Alicante*

## RESUMEN

Los tatuajes temporales realizados con henna están de moda y se realizan incluso en niños en los meses de verano. Existen muchos casos de dermatitis de contacto alérgica por derivados de la parafenilendiamina añadidos a la henna para conseguir un color negro duradero en la sustancia. Sin embargo, el color negro de los tatuajes temporales no siempre se consigue con parafenilendiamina. También se utilizan otras sustancias como kohl y harquus. Presentamos un caso de una paciente con dermatitis alérgica de contacto a un tatuaje de harquus realizado en un viaje a Túnez. Las pruebas epicutáneas fueron positivas para bálsamo del Perú y cloruro de cobalto. Harquus es una sustancia de color negra empleada en algunos tatuajes temporales que se fabrica de forma artesanal mezclando varias plantas del desierto. Pensamos que es probable que la positividad al bálsamo del Perú obtenida en nuestro paciente sea una expresión de una reacción cruzada con algunas de estas plantas.

**Palabras clave:** Eczema de Contacto Alérgico, Tatuaje Temporal, Harquus, Bálsamo del Perú

## ABSTRACT

*Temporary tattoos performed with henna are on fashion nowadays, and they are a common practice, even in children, during the summer holiday period. There are many cases of allergic contact eczema caused by paraphenylenediamine derivatives added to the henna in order to get a black colour of this latter substance. However, black colour in temporary tattoos is not always got from paraphenylenediamine. Other substances in temporary tattoos do exist, and these include kohl and harquus. We present the case of a woman who was presented to us with an allergic contact eczema after the performance of a harquus tattoo during a trip to Tunisia. Patch test was therefore performed with the standard series of the GEIDC, the hairdresser's series and the perfumes series and we obtained positivity for Peru balm and for cobalt chloride. Harquus is a black-coloured substance employed in some temporary tattoos which is obtained in a home-made manner after mixing-up some plants from the desert. We think that it is probable that positivity to Peru balm obtained in our patient's case is the expression of a cross-reaction with some of these plants.*

**Key words:** harquus, temporary tattoo, Peru balm, allergic contact eczema

## Caso Clínico

Una paciente de 27 años de edad, desempleada, sin antecedentes personales de interés, acudió a nuestra consulta por presentar un eccema agudo en el dorso de las manos justamente en el área donde se le había realizado 7 días antes un tatuaje con "harquus" en un viaje a Túnez. La erupción fue tratada con corticoides tópicos, se resolvió en tres semanas y dejó un área hipopigmentada que desapareció en dos meses.

Practicamos pruebas epicutáneas con las baterías estándar del GEIDAC, peluquería (Chemotecnique®) y perfumes (Chemotecnique®) y

obtuvimos positividad para el bálsamo del Perú (++) y para el cloruro de cobalto (++).

La paciente nos explicó que había sido tatuada en una aldea y que habían preparado el harquus en un mortero donde habían mezclado flores, plantas y piedras pequeñas y las humedecían periódicamente con un líquido perfumado

## Discusión

La realización de tatuajes temporales con henna está de moda y es práctica habitual, incluso en niños, en periodos de vacaciones estivales. Son numerosos los casos de eczema de contacto alérgico debidos a derivados de la parafenilendiamina que se

añaden a la henna para obtener una coloración negra. Sin embargo no todos los tatuajes temporales de color negro son de henna con derivados de parafenilendiamina; existen otros tatuajes temporales entre los que se incluyen el kohl y el harquus.

Las mujeres árabes acostumbran a tatuarse para de sus celebraciones sociales y para ello utilizan henna (color rojo tierra), kohl (color negro) y harquus. El harquus es un tatuaje temporal de color negro que se obtiene de forma artesanal tras la mezcla de varias plantas del desierto. No hemos podido encontrar ninguna formula artesanal respecto a su composición pero probablemente no tenga una composición única. Hay comercializado un harquus (Tempus®) que incluye: aceite de ricino, etanol, isopropanol, celulosa, oxido de hierro y azul ultramarino.

Es probable que la positividad al bálsamo del Perú obtenida en nuestro paciente tenga relevancia presente; podría formar parte del líquido perfumado que utilizaban para humedecer la mezcla, tal y como se ha sugerido en algunos casos de eccema de contacto alérgico a la henna. Pero también podría ser la expresión de una reacción cruzada con algunas de las plantas del desierto utilizadas para la elaboración del harquus.

### Bibliografía

1. Raison Peyron N, Meunier L, Vian L, Meynadier J. Contact dermatitis caused by labile henna skin tattoo. *Ann Dermatol Venereol* 2000 ; 127 : 1083-6
2. Lauchi S, Lautenschlager S. Contact dermatitis after temporary henna tattoos—an increasing phenomenon. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 199-202
3. Jappe V, Hausen BM, Petzoldt D. Erythema-multiforme-like eruption and depigmentation following allergic contact dermatitis from a paint-on henna tattoo, due to paraphenylenediamine contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 249-50.
4. Brancaccio RR, Brown LH, Chang YT, Fogelman JP, Mafong EA, Cohen DE. Identification and quantification of para-phenylenediamine in a temporary black henna tattoo. *Am J Contact Dermat* 2002; 13:15-8.
5. Temesvari E, Podányi B, Pónyai G, Németh I. Fragrance sensitization caused by temporary henna tattoo. *Contact Dermatitis* 2002; 47:240
6. Van der Keybus C, Morren MA, Goznes A. Walking difficulties due to an allergic reaction to a temporary tattoo. *Contact Dermatitis* 2005; 53: 180-1

# Vitiligo de Contacto en Trabajadores de la Industria del Mármol: 2 Casos

BLANES M, SILVESTRE JF, ALBARES MP, ESCUTIA B\*, PASTOR N, MATAIX J, LUCAS A.

*Servicios de Dermatología. HGU Alicante y Hospital de Elda\**

## RESUMEN

El vitiligo de contacto o leucodermia química es una acromia causada por ciertas sustancias químicas que pueden producir una melanocitopenia específica y selectiva. Presentamos dos casos de vitiligo de contacto en el dorso de las manos en trabajadores de la industria del mármol. Se realizaron pruebas epicutáneas con la batería estándar, resina epoxi y sus propios diluyentes. Se obtuvo positividad para éter de fenil glicidil 0.25% (++) , éter de cresol glicidil 0.25% (++) , éter de hexanediol diglicidil 0.25% (++) y fosfito de trifeníl 0.25% (++) . En el segundo paciente obtuvimos prueba positiva a fenil glicidil 0.25% y trietilenetetramina. Es interesante que en los dos casos la prueba a resinas mix fue negativa. Tras dos años de seguimiento las lesiones acrómicas no han mostrado cambios. Hay que destacar que en nuestros casos la sensibilización era exclusiva por reacciona los diluyentes o endurecedores.

**Palabras clave:** vitiligo de contacto, trabajadores del mármol, resina epoxi, eczema de contacto alérgico

## ABSTRACT

Contact vitiligo or chemical leucoderma is an achromy caused by certain chemical substances that can produce specific and selective melanocytopenia. We present two cases of contact vitiligo in the dorsa of the hands in marble industry workers. In the first patient patch test was performed with the standard series of the GEIDC, the epoxy resin series (Chemotechnique®) and his own diluents. We obtained positivity to phenyl glycidyl ether 0.25% (++) , cresyl glycidyl ether 0.25% (++) , hexanediol diglycidyl ether 0.25% (++) and triphenyl phosphite 0.25% (++) . In the second patient, patch test was performed again with the standard series of the GEIDC and the epoxy resin series (Chemotechnique®). Phenyl glycidyl ether 0.25% and triethylenetetramine resulted to be positive. Interestingly, in both patients the epoxy resin patch 1% pet. was negative. After two years of follow-up the achromic lesions have not shown any changes in none of the patients, nor have appeared vitiligo lesions in other locations. Interestingly in the two cases we are presenting now the sensitization was exclusive to reactive diluents and/or hardeners.

**Key words:** contact vitiligo, marble workers, epoxy resins

## Introducción

El vitiligo de contacto, también denominado leucoderma química, es una acromia secundaria a la acción de ciertas sustancias químicas que son capaces de producir una melanocitopenia específica y selectiva. Este proceso es tóxico y puede acompañarse en algunos casos, pero no de forma necesaria, de una dermatitis de contacto alérgica.<sup>1</sup>

## Casos Clínicos

### ➤ Caso Clínico 1

Varón de 32 años de edad, resinador en la industria del mármol, acude a nuestra consulta por presentar maculas acrómicas en el dorso de ambas manos y dedos tras un eczema de contacto subagudo de 15 meses de evolución. Las lesiones de eczema se habían iniciado mientras todavía desempeñaba dicho trabajo, y únicamente la baja laboral consiguió la mejoría de las mismas. No obstante, las máculas acrómicas persistieron.

Realizamos pruebas epicutáneas con la batería estándar del GEIDC, la serie de resinas epoxi (Chemotechnique®) y diluyentes propios, obteniéndose positividad a fenilglicidiléter 0,25% (++) ,

crisilglicidiléter 0,25% (++) , hexanedildiglicidiléter 0,25% (++) y trifenilfosfite 0,25% (++) , todos ellos diluyentes reactivos. Se realizaron diez controles que fueron todos negativos. El parche de resina epoxi al 1% fue negativo. Un año después las máculas acrómicas persisten en el dorso de las manos.

#### ➤ **Caso Clínico 2**

Varón de 36 años de edad, resinador en la industria del mármol, acude a nuestro servicio con un eccema subagudo en el dorso de ambas manos de 6 meses de evolución. Iniciamos tratamiento con corticoides tópicos y orales, con escasa mejoría de las lesiones cutáneas. Finalmente las lesiones le obligan a tomar la baja laboral, objetivándose sólo entonces la resolución del eczema, persistiendo máculas acrómicas en las mismas localizaciones.

Practicamos pruebas epicutáneas con la batería estándar del GEIDC y la serie de resinas epoxi (Chemotechnique®), que demostraron sensibilización a fenilglicidiléter 0,25% (++) y a un agente endurecedor, la trietilenetetramina 0,5% (++) . Nuevamente el parche de resina epoxi al 1% fue negativo. Seis meses después las máculas acrómicas persisten en el dorso de las manos.

### **Discusión**

Las resinas epoxi constituyen una causa frecuente de dermatitis de contacto alérgica ocupacional.<sup>1</sup> En la industria del mármol se utilizan para aumentar la resistencia de los bloques y reducir el riesgo de roturas durante los procesos de corte, manipulación, transporte y puesta en obra de las piezas. Además si pese a todo se producen fisuras en los bloques de mármol, el relleno de las mismas con resinas epoxi permite recuperar grandes cantidades de material.<sup>2,3</sup>

Los compuestos epoxi con mayor capacidad sensibilizante son aquellos basados en el diglicidiléter de bisfenol A y las resinas epoxi cicloalifáticas, los diluyentes reactivos y los agentes endurecedores.<sup>2,3</sup> Los agentes endurecedores o curantes, fundamentalmente aminas, proporcionan a la resina epoxi su estructura tridimensional. Los diluyentes reactivos, principalmente diglicidiléteres, se emplean para reducir la viscosidad de la resina. Éstos pueden ser aromáticos, como el fenilglicidiléter y el crisilglicidiléter, o alifáticos, como el butilglicidiléter. Los diluyentes reactivos son irritantes para la piel, los

ojos y la mucosa respiratoria, y poseen capacidad sensibilizante, especialmente los mono y diglicidiléteres de bajo peso molecular.<sup>2,3</sup>

Se han descrito anteriormente por otros autores reacciones positivas simultáneas en las pruebas epicutáneas a varios diluyentes reactivos, tal y como ocurrió con uno de nuestros pacientes. Éstas se explican por un fenómeno de reactividad cruzada, dado que las estructuras moleculares implicadas poseen el mismo grupo CH<sub>2</sub> unido al grupo epoxi.<sup>2</sup>

En los dos casos de vitiligo de contacto que hemos presentado, las lesiones acrómicas acompañaron a una dermatitis de contacto alérgica causada por diluyentes reactivos y/o agentes endurecedores en sistemas de resinas epoxi. Sin embargo, es preciso señalar que estas sustancias no son las únicas que se han descrito como potenciales causas de melanocitopenia específica tóxica.<sup>1</sup> La lista de sustancias melanotóxicas es amplia e incluye catecoles, hidroquinonas y algunos agentes con grupos sulfhidro.<sup>1</sup>

El vitiligo de contacto secundario a resinas epoxi ha sido comunicado con anterioridad en dos ocasiones, uno de ellas por nosotros;<sup>1,4</sup> la particularidad de nuestros casos se encuentra en que la sensibilización se produjo de forma exclusiva a diluyentes reactivos y/o endurecedores mostrando una negatividad para el parche de resinas epoxi de la batería estándar.

### **Bibliografía**

1. Kumar A, Freeman S. Leukoderma following occupational allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1999; 41: 94-98.
2. Angelini G, Rigano L, Foti C, Girandolfo M, Veña GA, Bonamonte D, et al. Occupational sensitization to epoxy resin and reactive diluents in marble workers. *Contact Dermatitis*. 1996; 35: 11-16.
3. Jolanki R, Kanerva L, Estlander T et al. Occupational dermatoses from epoxy resin compounds. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 172-183.
4. Silvestre JF, Albares MP, Escutia B, Vergara G, Pascual JC, Botella R. Contact vitiligo appearing after allergic contact dermatitis from aromatic reactive diluents in an epoxy resin system. *Contact Dermatitis*. 2003; 49:113-4.

# Dermatitis de Contacto con Epicutáneas Positivas: Relevancia de Dichas Positividads

ROMAGUERA C, VILAPLANA J, LOPEZ LERMA I

*Unidad de Alergia, Servicio de Dermatología, Hospital Clinic, Barcelona*

## RESUMEN

Ama de casa de 42 años con dermatitis de contacto por venda elástica y prueba positiva a sulfato de níquel, cloruro de cobalto, colofonia, MF, alcoholes de lana, bálsamo del Perú, bisfenol A, abitol y 2-n-octil-4-isotiazolinona. A las 96 horas se observó una reacción vesiculosa en los lugares de las pruebas epicutáneas que habían sido previamente marcados con un marcador permanente Edding 3000.

**Palabras Clave:** Dermatitis de contacto, Venda elástica, Rotulador Edding 3000, Colofonia, Abitol

## ABSTRACT

*A 42-year-old housewife experienced clinical contact dermatitis due to an elastic bandage with a positive patch-test to nickel sulphate, cobalt chloride, colophony, FM, wool alcohols, balsam of Peru, bisphenol A, abitol and 2-n-octil-4-isotiazolin-one. At 96 hours vesiculous reactions appeared on the patch-test sites, that were previously marked with an Edding 3000 permanent marker.*

**Key Words:** contact dermatitis, elastic bandage, Edding 3000 permanent marker, colophonia, abitol

## Caso Clínico

Mujer, 42 años, ama de casa y maestra, actualmente asintomática, sin antecedentes de interés, exceptuando alergia a la penicilina, intolerancia a la bisutería y a determinados tipos de esparadrapos desde hace más de 20 años.

Enviada a nuestra Unidad de Alergia para estudio en Noviembre de 2006 relata haber presentado en el mes de mayo del mismo año un cuadro de eczema agudo localizado inicialmente en la pierna izquierda con posterior extensión al muslo y al pie de dicha extremidad, acompañada de prurito intenso, en relación con la aplicación de una venda elástica para tratamiento de distensión muscular. Tratada inicialmente con corticoides por vía oral y tópica durante 15 días, mejoró ostensiblemente, continuando con el mismo corticoide tópico y con antihistamínicos por vía oral durante un mes más, remitiendo completamente el cuadro clínico a las seis semanas del inicio del mismo.

## Pruebas Epicutáneas

Efectuadas pruebas epicutáneas estándar y con la serie especial de plásticos y colas de Chemotechnique® arroja los siguientes resultados:

*Serie estándar: **Positividad a 48 y 96 horas a: Sulfato de níquel (+++), Cloruro de cobalto (++)**, Colofonia (+++), FM (++), Alcoholes de la lana (++) y Bálsamo del Perú (++)*.

Serie de plásticos y colas: **Positividad a 48 y 96 horas a: Bisphenol A (++)**, Abitol (+++) y 2-n-octil-4-isotiazolin-one (++)

El paciente por cuenta propia siguiendo las indicaciones del Departamento, utiliza para remarcar la localización de las pruebas un rotulador Edding 3000 de color rojo (Edding international, Ahrensburg, Germany) que a las 48 horas da lugar a una prueba discretamente positiva en todas las marcas que a las 96 horas se hace evidente.

La composición de dicho rotulador según informe del fabricante es colofonia más colorantes y

disolventes orgánicos sin otra información respecto a estos dos últimos componentes.

A los 25 días se reparcha a la paciente con las series epoxi y colorantes textiles de Chemotechnique® siendo todas las pruebas negativas.

### Relevancia

Las relevancias al níquel y al cobalto son pasadas y están relacionadas y están relacionadas con la intolerancia a la bisutería.

Las relevancias a los alcoholes de la lana y a la FM son de causa desconocida.

La relevancia a la colofonia es presente ya que se haya como adhesivo en la composición del rotulador a la vez que como ya es sabido se utiliza también como adhesivo en barnices, tintas de imprenta y como adhesivo en general (venta elástica?). Además este alérgeno presenta reacciones cruzadas con el bálsamo del Perú y el abitol.

La relevancia al abitol también es presente ya que se utiliza en tintas y como adhesivo en el rotulador. Además presenta reacciones cruzadas con la colofonia y el ácido abiético.

La relevancia al 2-n-octil-4-isotiazolin-one es de causa desconocida. Este alérgeno se utiliza como funguicida en pinturas y aceites de corte y como conservante en la industria del cuero.

Otros alergenicos positivos relacionados son: Bálsamo del Perú, que presenta reacción cruzada con la colofonia, el abitol y el dietiletilbestrol.

Bisphenol A, componente de las resinas epoxi y acrílicas, que se utiliza como adhesivo y presenta reacción cruzada con el dietiletilbestrol, que a su vez tiene reacción cruzada con el bálsamo el Perú.

### Comentario

Se han referetado casos de alergia al rotulador Edding 3000 (Martín García, Conde Salazar et al.) con positividad al abitol, así como casos de dermatitis de contacto al mismo tipo de rotulador siendo las causas ciertos tipos de colorantes utilizados en su composición (Komerick, Kern et al.). También se ha referido un caso de alergia al rotulador PENTAL con positividad a la colofonia, al ácido abiético y al abitol (Fresquet, Guillot i Raison-Peyron). En todos los casos la tinta de los rotuladores demostraba positividad en el patch-test.

### Bibliografía

1. Martín García C, Conde Salazar L, González Mendioca R, Hinojosa H, Sánchez-Cano H. Contact Dermatitis due to Edding 3000. *Allergy* 2004;59:235-236.
2. Komerick P, Kern T, Aberer W, Kränke B. Contact dermatitis from Solvent yellow 146 in a permanent marker. *Contact Dermatitis* 2001;44:256.
3. Fresquet E, Guillot B, Raison-Peyron N. Allergic Contact dermatitis to rosin after a single accidental permanent marker skin contact. *Contact Dermatitis* 2006;55:58-59.

# Dermatitis de contacto por buprenorfina.

MERCADER GARCÍA P\*, RODRÍGUEZ SERNA M, DE LA CUADRA OYANGUREN J  
*Servicio de Dermatología Hospital Morales Meseguer\* (Murcia) y Consorcio Hospital  
 General Universitario de Valencia*

## RESUMEN

Los dispositivos transdérmicos o sistemas terapéuticos transdérmicos se usan para la administración de medicamentos a través de la piel. Uno de los nuevos medicamentos disponible por esta vía es la buprenorfina. Los parches de buprenorfina proporcionan una analgesia efectiva y sostenida en pacientes con dolor crónico, pero se han relacionado con una serie de efectos secundarios cutáneos como prurito, eritema y dermatitis. Presentamos un caso de dermatitis de contacto por buprenorfina administrada por dispositivos transdérmicos. **Caso clínico:** Una mujer de 80 años con dolor crónico que no respondía a tratamiento debido a una artrosis, inició tratamiento con buprenorfina por vía transdérmica. Dos meses después de iniciar el tratamiento, presentó eritema, pápulas y vesículas en las zonas donde se aplicaba el parche, lo que la llevó a dejar el tratamiento. Las pruebas epicutáneas fueron positivas a las 48 y a las 96 horas con la buprenorfina (0'3 mg/ml). **Discusión:** La dermatitis de contacto por opioides son sobre todo de origen ocupacional. Hay muy pocos casos de dermatitis de contacto en pacientes que están siendo tratados con estos medicamentos por vía sistémica. La administración de opioides como el fentanilo o la buprenorfina en dispositivos transdérmicos puede hacer aumentar los casos de dermatitis de contacto debido a la oclusión y al contacto prolongado con la piel.

**Palabras clave:** Dermatitis de contacto, sistemas terapéuticos transdérmicos, parches transdérmicos, buprenorfina.

## ABSTRACT

*Transdermal devices or transdermal therapeutic systems are used for the delivery of systemic medications through the skin. One of the new drugs currently available by this route is buprenorphine. Buprenorphine transdermal patches provided effective and sustained analgesia in patients with chronic pain. There are several cutaneous adverse events related with the use of transdermal buprenorphine including pruritus, erythema and dermatitis. We present a case of contact dermatitis due to buprenorphine contained in a transdermal device. **Case report:** An 80-years-old woman with untreatable chronic pain due to arthrosis was treated with transdermal buprenorphine. Two months later she presents erythema, papules and vesicles at each application site, leading to discontinuation of the treatment. Patch test revealed a positive reaction (+) at 48 and 96 hours with buprenorphine (0'3 mg/ml). **Discussion:** Contact dermatitis due to opioids is mainly reported as an occupational contact dermatitis, there are few reports of contact dermatitis due to opioids in patients. The use of opioids like buprenorphine or fentanyl in transdermal devices may increase the cases of contact dermatitis due to occlusion and prolonged contact with the skin.*

**Key words:** Contact dermatitis, transdermal therapeutic systems, transdermal devices, buprenorphine

Desde hace más de 20 años, se está usando la piel para la administración de medicamentos usando lo que se conoce como sistemas terapéuticos transdérmicos o parches transdérmicos. Estos parches se forman por una membrana externa impermeable, un reservorio que contiene el fármaco, unas membranas limitantes para controlar el paso de la medicación y un adhesivo<sup>1</sup>.

La administración de medicamentos por vía transdérmica ofrece una serie de ventajas como evitar el primer paso hepático y los cambios de absorción debidos a la degradación intestinal, ofrece una gran área de aplicación; comparada por ejemplo con la vía nasal, mejora el cumplimiento del tratamiento y además se consiguen unas concentraciones séricas constantes. Estas características son útiles para medicamentos de vida media corta y de pequeño peso

molecular como la nicotina, la nitroglicerina, escopolamina, hormonas esteroideas y analgésicos opiodes como el fentanilo y la buprenorfina<sup>1</sup>.

La aplicación de los parches transdérmicos se relaciona con unos efectos secundarios sistémicos, pero también en las zonas de administración de la medicación como puede ser eritema, prurito y la aparición de dermatitis de contacto.

Se presenta un caso de dermatitis de contacto por buprenorfina administrada mediante un parche transdérmico.

### Caso clínico

Mujer de 80 años con antecedentes personales de hernia de hiato, diverticulosis, lupus eritematoso cutáneo y dolor crónico asociado a artrosis. Como la paciente no respondía a la medicación habitual, inició tratamiento con unos parches transdérmicos de buprenorfina (Transtec® 35 mcg/hora). Dos meses después de empezar el tratamiento presentó lesiones eczematosas en las zonas de aplicación de los parches.

Las pruebas epicutáneas con los componentes del parche fueron positivas (+) a las 48 y 96 horas para la buprenorfina. Para hacer el parche de buprenorfina usamos unas ampollas de clorhidrato de buprenorfina (Buprex®) a una concentración de 0'3 mg/ml en solución acuosa. Actualmente la paciente está en tratamiento con paracetamol 1g/v.o. y una solución de tramadol, sin presentar nuevas lesiones.

### Discusión

Las dermatitis de contacto por opioides se han descrito sobre todo en el ámbito laboral<sup>2</sup>, aunque hay casos descritos en usuarios de estas medicinas<sup>3,4</sup>. Sin embargo la aparición de parches transdérmicos que contienen opioides puede hacer que aumenten los casos de eccema de contacto asociados a estas sustancias, debido a que la oclusión y el tiempo de aplicación prolongado asociados a la aplicación de los parches, potencian la sensibilización.

En este momento hay dos opioides que se administran por vía transdérmica el fentanilo y la buprenorfina. El fentanilo fue el primer opioide que se usó en parches transdérmicos para el tratamiento del dolor crónico, sin que hasta el momento haya descritos casos de eccema de contacto provocados por el principio activo, aunque sí con los excipientes<sup>5</sup>. La buprenorfina en parche se ha introducido de forma

reciente como una nueva alternativa en el tratamiento del dolor. En estudios recientes sobre la tolerancia de los parches de buprenorfina<sup>6</sup> se ha visto que puede producir dermatitis hasta en 1'3% de los casos, aunque no especifica si se debe al principio activo o a los componentes del parche.

Se ha comprobado también que los opioides tienen un alto potencial de sensibilización<sup>2</sup> y que pueden modular la respuesta de hipersensibilidad de contacto<sup>7</sup>, factores que pueden contribuir a que aumenten los casos de dermatitis de contacto asociados al uso de buprenorfina en parches.

### Bibliografía

1. Betloch Mas I, Silvestre Salvador JF. Aspectos cutáneos de los sistemas terapéuticos transdérmicos. *Piel* 2002; 17:18-26.
2. Coenraads PJ, Hogen Esch AJ, Prevo RL. Occupational contact dermatitis from diacetylmorphine (heroin). *Contact Dermatitis* 2001; 45: 114
3. De Cuyper C, Goeteyn M. Systemic contact dermatitis from subcutaneous hydromorphone. *Contact Dermatitis* 1992; 27: 220-23
4. De Groot AC, Conemans J. Allergic urticarial rash from oral codeine. *Contact Dermatitis* 1986; 14: 209-214
5. Murphy M, Carmichael AJ. Transdermal drug delivery systems and skin sensitivity reactions. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1:361-68
6. Muriel C, Failde I, Mico JA, Neira M, Sanchez-Magro J. Effectiveness and tolerability of the buprenorphine transdermal system in patients with moderate to severe chronic pain: a multicenter, open-label, uncontrolled, prospective, observational clinical study. *Clin Ther* 2005; 27: 451-62
7. Nelson CJ, Lysle DT. Morphine modulation of the contact hypersensitivity response: Characterization of immunological changes. *Clin Immunol* 2001; 98: 370-377.





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

## NORMAS DE PUBLICACION

### CONSIDERACIONES GENERALES

El Boletín del GEIDAC es la publicación oficial del Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea (GEIDAC). 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 [ic.armario@dermasur.com](mailto:ic.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 GEIDAC 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 [ic.armario@dermasur.com](mailto:ic.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 GEIDAC 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 GEIDAC, 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 fija 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 GEIDAC, c/ Diego Fernández Herrera 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.icmie.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/jobrowser.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, Berti 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.3:1S-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 Dermosiligr 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 Nacional Conference on Chile abuse and neglect; 1984, marzo 30-31; Chicago: American Medical Association; 1985.

#### Materi al 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/hcid/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 ([fdezvozmediano@dermasur.com](mailto:fdezvozmediano@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 GEIDAC. 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 ([fdezvozmediano@dermasur.com](mailto:fdezvozmediano@dermasur.com)). La edición de estos suplementos precisará de financiación. Las normas de publicación generales serán las del Boletín del GEIDAC.

Con la colaboración de



# Innovación en Dermatología



### INDICE

#### Artículos de Revisión

Resinas Epoxi	1	<i>C Carranza Romero, JC Armario, JM Fernández Vozmediano</i>
Alitretinoína	11	<i>JM Fernández Vozmediano, JC Armario, C Carranza Romero</i>

#### Artículos Originales

Kathon CG® (Combinación de clormetilisotiazolona y metilisotiazolinona) continúa siendo un frecuente alérgeno responsable de eczema de contacto	20	<i>AM Giménez Arnau, W Uter, RM Pujol Vallverdú</i>
Utilidad Real de la Batería Estándar	27	<i>JC Armario Hita, JM Fernández Vozmediano</i>
Dermatitis de contacto profesional en odontoestomatología con especial referencia a los Met(acrilatos)	35	<i>C Romaguera, J Vilaplana, R Grimalt</i>
Dermatitis de Contacto por Medicamentos	42	<i>IM Coronel, P Fernández-Crehuet, A Rodríguez Pichardo, García Bravo B, Camacho F</i>
Pruebas Epicutáneas en Reacciones Cutáneas Tardías por Visipaque® (Iodixanol)	45	<i>Y Delgado, S Pérez Gala, J Sánchez Pérez, A Fernández Herrera, A García Díez</i>
Dermatitis alérgica de contacto a antisépticos yodados. Nuestra experiencia clínica en los Últimos 10 años.	49	<i>J De la Cuadra, T Martínez, M, Rodríguez Serna, L Mahiques, JM Fortea</i>
Desarrollo de un cuestionario sobre satisfacción del paciente con los tratamientos para eccemas crónicos de las manos	53	<i>Heras F, Alomar A, Conde Salazar L, De la Cuadra J, Ruiz M, Gil-Alberdi B, Regalado F, Halbach R.</i>
<b>Casos Clínicos</b>		
Dermatitis Alérgica de Contacto Profesional por acrilatos y metacrilatos	55	<i>J Sánchez Pérez, A González, R Goiriz, A García Díez</i>
Un nuevo caso de sensibilización a reveladores de fotografía	60	<i>JC Armario Hita, JM Fernández Vozmediano</i>
Dermatitis alérgica de contacto por vitaminas presentes en cosméticos	65	<i>V Fernández Redondo, A Ramírez, J Concheiro, J Toribio</i>
Dermatitis alérgica de contacto sistémica por mitomicina-C intravesical	69	<i>M Lamoca, C Delgado, C Sanz, C Martínez, L Sánchez, AA Garrido, H Alvarez, L Pericet, S Galiano et al</i>
Dermatitis alérgica de contacto en el tratamiento del glaucoma. Aportación de dos casos	73	<i>H Alvarez, L Pericet, M Lamoca, C Delgado, AA Garrido, L Sánchez, C Martínez, C Sanz, A Miranda</i>
Sensibilización de contacto al prednicarbamato clínica atípica	77	<i>J Sánchez Pérez, Y Delgado, S Pérez, A García Díez</i>
Dermatitis alérgica de contacto por prilocaína	81	<i>L Pérez Pérez, V Fernández Redondo, M Ginarte, J Toribio</i>
Dermatitis de contacto por lanreótida (Somatulina®)	85	<i>I López, J Domínguez, A Rodríguez, B García Bravo et al</i>
Dermatitis de contacto alérgica por alcanfor contenido en un líquido rubefaciente	88	<i>J Vilaplana, C Romaguera, L Campderros</i>
Dermatitis de contacto de origen profesional por raya	91	<i>V Fernández Redondo, LC Pérez, T Santiago, J Toribio</i>
Reacción de hipersensibilidad por glicerina cromada	94	<i>JM Sánchez Schmidt, AM Giménez Arnau, R Pujol Vallverdú</i>
Dermatitis alérgica de contacto profesional por resina de fenol-formaldehído	97	<i>JL Cubero, F Heras, M Rey, L Conde Salazar</i>
Dermatitis alérgica de contacto a EDTA tetrasódico contenido en un filtro solar	99	<i>P Sánchez, T Martínez, R Corbalán, J Escribano, J Frías</i>
Eczema de contacto alérgico por tatuaje temporal	101	<i>JF Silvestre, M Blanes, N Pastor, J Mataix, A Lucas</i>
Vitiligo de contacto en trabajadores de la industria del mármol: 2 casos	103	<i>M Blanes, JF Silvestre, MP Albares, B Escutia, N Pastor, J Mataix, A Lucas</i>
Dermatitis de contacto con epicutáneas positivas: relevancia de dichas positividadades	105	<i>C Romaguera, J Vilaplana, I López Lerma</i>
Dermatitis de contacto por buprenorfina	107	<i>P Mercader, M Rodríguez Serna, J De la Cuadra</i>