

Profilaxis de los pacientes con sensibilización al cromo y al níquel, con un preparado cosmético de utilización tópica

C. ROMAGUERA*
J. VILAPLANA
F. GRIMALT
J. M. MASCARO
E. CARRERAS**

* *Cátedra y Escuela Profesional de Dermatología y Venereología de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Barcelona.*

** *Colaborador de la Cátedra de Farmacia Galénica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona.*

EL eczema o dermatitis de contacto es una reacción del contacto directo de la piel con agentes externos (sustancias químicas diversas o irritantes de otra índole). En muchos casos esta reacción anómala se debe a la exposición de la piel a los llamados irritantes primarios. Estos agentes externos, normalmente sustancias de bajo peso molecular, con frecuencia metales, actúan como un hapteno que se combina con una proteína en la epidermis o en la línea de unión dermoepidérmica para formar un antígeno completo; esta nueva entidad se transfiere por los macrófagos al sistema linfático, donde los linfocitos B producen los anticuerpos; la migración de estos linfocitos hacia la piel, completa el proceso de sensibilización; el período de incubación, que representa el tiempo entre el primer contacto y el establecimiento de la sensibilización puede mantenerse durante toda la vida o puede declinar gradualmente si no hay exposición al

antígeno, aunque también puede ocurrir una continuada exposición al mismo que traduzca en una mayor resistencia de la piel (Hardening), que se puede perder si el contacto frecuente se interrumpe, por ejemplo, a causa de prolongados períodos de baja o unas vacaciones; sin embargo, el hardening no es un fenómeno usual y la forma más adecuada de prevenir una dermatitis de contacto es evitar precisamente este contacto.

En el caso de que pacientes afectados de dermatitis de contacto por sensibilización a alérgenos con los que, por los motivos que fueran, no pudiera dejar de contactarse con ellos, la única posibilidad de intentar protegerse más o menos de ellos, sería utilizando preparados cosméticos de uso tópico de acción lo más duradera posible, que permita una aplicación espaciada, con las mínimas características alérgicas, que mantengan las propiedades normales de la piel y la protejan frente al mayor número de posibles agentes sensibilizantes.

En cuanto a la obtención de estos preparados de uso tópico, la primera idea que se utilizó es la preparación de una crema barrera que recubriendo la piel a modo de guante evitara el contacto, y desde hace años se han ensayado ya, formulando aceites de silicona, pero los resultados no son válidos debido a que cualquier discontinuidad permite el contacto con el aler-



Prueba epicutánea positiva al bicromato potásico al 0,5 por 100 en vaselina, en un paciente albañil con eczema de contacto localizado en las manos.

geno. La silicona, hidrófuga, impediría la transpiración de la piel y el resultado sería una capa acuosa encima de la capa córnea y sobre ella otra hidrófuga constituida por el aceite de silicona. Si el recubrimiento fuese perfecto los antígenos liposolubles quedarían retenidos en la capa silicónica, incapaces de atravesar la capa hídrica y los antígenos hidrosolubles no encontrarían vía posible de penetración a través de la capa hidrófuga externa.

Esta idea teóricamente válida es susceptible de ser mejorada y esta mejoría podría consistir en aumentar los espesores, tanto de la capa hídrica como de la lipófila, y quizá una posible solución sería la de añadir a la preparación un hidratante que al mismo tiempo tuviera características higroscópicas, como por ejemplo, el lactato de glicerilo; el ion lactato es un componente del factor hidratante de Laden (1) y la glicerina es un higroscópico que hace años se había utilizado como hidratante (2, 3, 4 y 5), pero que, debido a su avidez por el agua lo que hacía era deshidratar la epidermis y favorecer la evaporización de agua. En cuanto a la capa lipófila parece que lo más conveniente se-

ría utilizar una base de absorción, o sea, una base grasa incapaz de retener los exudados, pero capaz de incorporar en su fase interna una débil cantidad de agua que nos permitiría incorporar al preparado principios que pudieran actuar, químicamente hablando, desnaturalizando a los alérgenos, y, por tanto, inactivándolos. Estos agentes químicos (desnaturalizantes o quelantes) son muy variados dependiendo del alérgeno en cuestión, y por ejemplo, en el caso del cromo trivalente se han ensayado preparados farmacológicos a base de: ácido ascórbico, vitamina C, piro-sulfato sódico, cloruro de bario, cisteína, glutatión, el ácido tartárico y el E.D.T.A. (6, 7); todos ellos actúan como quelantes y es el E.D.T.A. el que parece ser el más eficaz, ya que es el que forma quelantes más estables. El metal cuyo quelante tenga una gran consistencia de estabilidad, al unirse con el E.D.T.A., podrá desplazar a otro metal cuya constante sea menor, siendo el protón, el catión más simple que puede competir con los metales, lo cual explica la mayor eficacia del E.D.T.A. en medios pobres de protones.

Por otra parte, la estabilidad e incluso la posibilidad de formación de quelato se ve influenciada por el estado de oxidación del metal, así en el caso del cromo el hexavalente no tiene tendencia a quelarse y, en cambio, el trivalente forma quelantes de alta estabilidad; en general puede decirse que al aumentar el estado de oxidación de un metal disminuye la estabilidad del complejo que forma. Habida cuenta de que nos movemos en un medio, el atmosférico, altamente oxidante, la oxidación de los metales se verá favorecida, por tanto, la presencia en un preparado farmacológico cosmético de un reductor favorecería la presencia de metales en estados de oxidación bajos que podrían ser quelados con mayor facilidad y de una forma más estable. Ante estas consideraciones uno de los reductores a considerar sería el ácido ascórbico; la vitamina C es un reductor importante que además, en solución puede pasar a la forma oxidada de ácido dehidroascórbico de un modo reversible, lo que hace que pueda, por una parte actuar como reductor frente a los metales, y por otra, al aparecer su forma oxidada actuará como amortiguador de un exceso de protones. Como además el ascórbico posee capacidad antialérgica y anafiláctica, su elección como reductor en la composición de un preparado no parece dudosa.

PRIMERA PARTE

La confirmación de la posibilidad de elaborar un producto basándonos en todo lo mencionado hasta ahora, el cual, resumiendo, se fundamentaría en un excipiente que permitiera la presencia de dos fases encima de la piel (una interna acuosa, y una externa lipídica), y en un producto que actuase como agente profiláctico en pacientes sensibles a ciertos alérgenos, metales capaces de ser quelados (cromo III, fundamentalmente), comportó la realización del siguiente estudio «in vitro», a partir del cual se confeccionó un preparado que se probó «in vitro» como se comentará posteriormente.

Estudio «in vitro»

Partiendo de dos cilindros de plástico los unimos por su base intercalando una membrana semi-



Prueba epicutánea negativa al bicromato potásico al 0,5 por 100, en el preparado cosmético ensayado en el enfermo.

permeable. Los extremos los tapamos herméticamente. Previamente se habían practicado agujeros de 5 mm de diámetro en cada uno de los cilindros para permitir la carga y descarga de los tubos así montados con los líquidos de ensayo.

Se montaron cinco juegos que numeramos correlativamente y a cada uno de estos cilindros componentes los distinguimos con la letra A, para el cilindro donde se introducían los reactivos, y B para el cilindro en que se observaba el resultado de la reacción, una vez hubiera pasado a través de la membrana.

La composición de los diversos cilindros era:

El objetivo de A-1 era observar la velocidad del paso de Cl_3Cr a través de la membrana, espectrofotométricamente; pensamos que sería distinta para una molécula como ésta que para una molécula de cromo quelado, y ello nos daría idea de la velocidad de quelación en los tubos en que se produjera. Los resultados visuales fueron altamente positivos, ya que en el A-1 no hubo cambio de color y en cuanto al paso a través de la membrana, a la hora teníamos 19,92 mg de Cl_3Cr en el A-1 y 0,6 mg en el B-1; a las sesenta y cinco horas todavía no se había estabilizado completamente el sistema y teníamos

9,92 mg en el A-1 y 1,35 mg en el B-1.

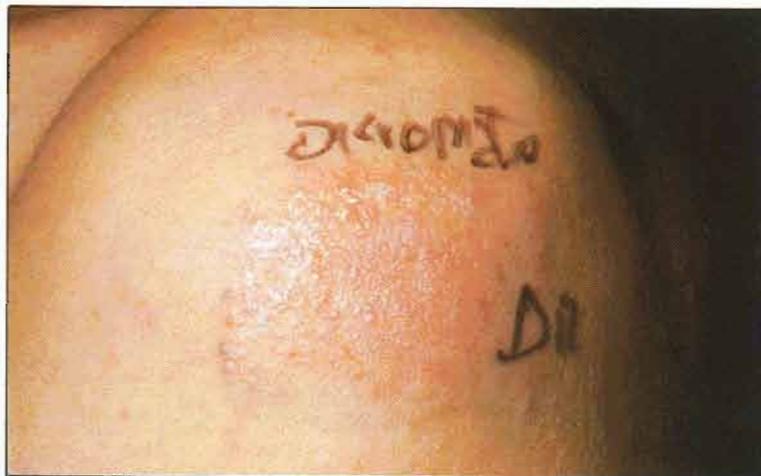
En A-2 esperábamos que el E.D.T.A. quelaría el cromo trivalente y que podríamos establecer la velocidad de tránsito a través de la membrana por espectrofotometría, al objeto de poder seguir la cinética de la esperada reacción en el A-3, donde para que se produjera el quelato se requeriría que previamente el ácido ascórbico redujera el cromo VI a cromo III. Los resultados fueron positivos, ya que el A-2 el complejo se produjo de inmediato bajo el punto de vista de observación visual, ya que el color verde claro del cloruro de cromo cambió inmediatamente a un verde botella mucho más oscuro al mezclar los componentes; sin embargo, al hacer el estudio espectrofotométrico aparecieron dificultades que indicaban que la reacción no era total inmediatamente, pues la gráfica de absorción nos daba máximas que iban cambiando minuto a minuto de longitud de onda debido a que existían dos sustancias coloreadas, el cloruro y el quelato, cuyas proporciones relativas variaban con el tiempo. Los datos obtenidos y la aparición del color lila oscuro a la hora en el B-2 hacía pensar que la reacción se iba completando poco a poco. Espectrofotométricamente ocurría lo mismo que en el B-1.

De todo ello se concluye que:

1. Se produce la quelación inmediata, si bien no en su totalidad.
2. El quelato (de color lila) pasa a través de la membrana de una forma mucho más lenta que el cloruro de cromo.
3. La reacción no es total de forma inmediata, pero lo debe ser en un porcentaje grande, si no el color verde del cloruro pasaría al tubo B-2, lo cual no ocurre.

En el A-3 el amarillo del dicromato desaparece en el acto para dar lugar a un color verde oscuro y en el B-3 empieza a aparecer un color lila como en el B-2, lo cual nos indica que ha habido reducción y quelación posterior; espectrofotométricamente se nos presenta el mismo problema que en A-2; lo que nos indica que la reacción no es inmediata en su totalidad; las consecuencias son, por tanto, idénticas que en el 2.º juego de cilindros, sustituyendo el verde os-

		Agua	Cl_3Cr	Vit. C	$Cr_2O_7K_2$	E.D.T.A.	m-bisulfito K
1	A	+	+				
	B	+					
2	A	+	+	+		+	
	B	+		+		+	
3	A	+		+	+	+	
	B	+		+		+	
4	A	+		+	+	+	+
	B	+		+		+	+
5	A	+			+	+	
	B	+				+	



Prueba epicutánea positiva al bicromato potásico al 0,5 por 100 en vaselina, en un albañil con eczema de contacto en las manos y en la cara.

curo del cloruro de cromo por el amarillo del dicromato.

En A-4, por si nos fallaba el A-3, queríamos ensayar un reductor más potente, el metabisulfito potásico. Los resultados tanto en cuanto a cambio de color como en cuanto a cifras de absorvencia espectrofotométricas obtenidas son idénticas que el A-3 y el B-3, por lo que podemos decir que la edición de m-bisulfito y K no mejora en absoluto el comportamiento de la reacción.

Finalmente, el A-5 era la comprobación experimental de que el E.D.T.A. solamente no podía quelar el cromo si se encontraba en forma de dicromato, lo que, efectivamente, sucede, ya que no aparece en absoluto cambio de color y el amarillo del dicromato persiste a lo largo de toda la experiencia, a la vez que las absorbencias espectrofotométricas que se leen a las sesenta y cinco horas coinciden con las que simultáneamente se leen en la muestra sacada de A-5.

En conclusión, la idea de una fórmula basada en este estudio funciona «in vitro» desde el punto de vista de que su utilización tópica podría evitar la dermatitis de contacto producida por los metales capaces o susceptibles de quelarse con el E.D.T.A., a la vez que el excipiente propugnado serviría para detener a los demás alérgenos ambientales.

Estudio «in vivo»

Veinticinco pacientes voluntarios que padecían eczema de contacto profesional en manos entre dos y cinco años de evolución, con sensibilizaciones demostrables mediante

las pertinentes pruebas epicutáneas efectuadas, al cromo o al níquel, fueron tratados, en el curso de su ejercicio profesional, con un preparado de uso tópico cuya formulación es la siguiente.

	%
Silicona	10
Acido ascórbico	10
Lactato de glicerilo	2
E.D.T.A.	2
Excipiente anhidro c.s.p. .	100 g

Sin embargo, a la hora de realizar la preparación del cosmético con esta formulación nos encontramos con una serie de problemas: por una parte el ácido ascórbico precisa, dada su inestabilidad (8), el empleo, de un excipiente anhidro que, por otro lado dificulta las reacciones químicas, tanto las necesarias para la acción del preparado como las indeseables que se producen con el E.D.T.A. Las incompatibilidades químicas en medio acuoso entre el ácido ascórbico y el E.D.T.A. son debidas a que el primero precisa pH menor de 7 para su acción, mientras que el quelante pierde sus propiedades si no se encuentra a pH básico (mayor de 7), lo que a la larga representa una incompatibilidad para la estabilidad de la formulación. Para intentar solucionar estos problemas se intentó la formulación en un excipiente O/W, procediendo a efectuar el envasado en atmósfera de nitrógeno, pero el ácido ascórbico se oxidaba igualmente.

A pesar de todo ello, se procedió a efectuar el mencionado estudio «in vivo» sobre los 25 pacientes, siendo utilizado el preparado en cuestión dos veces al día durante la

jornada de trabajo desde un mínimo de treinta días hasta un máximo de sesenta, efectuándose controles cada diez días; en algunos casos por la noche se efectuó un tratamiento complementario con corticoides o reductores por vía tópica. Las profesiones y alérgenos positivos que se obtuvieron en estos 25 pacientes fueron los siguientes:

- Diecisiete albañiles: diecisiete con positividad al cromo, cinco al cobalto, dos a la parafenileno-diamina, uno a la neomicina y uno a la goma (tiuram).
- Tres mecánicos: tres positivos al cromo y uno al cobalto.
- Cinco amas de casa: cinco positivas al níquel, tres al cobalto, una a la parafenileno-diamina y una a la neomicina.

Resultados	%	
Curación:	0	(0)
Mejoría sin recidiva:	0	(0)
Mejoría con recidiva:	6	(24)
Sin mejoría:	14	(56)
Empeoramiento:	5	(20)

La posible explicación al fracaso del preparado posiblemente reside en la ya mencionada oxidación del ácido ascórbico que se hacía patente en los tubos que contenían el preparado; al cabo de cierto tiempo de su utilización y, por supuesto, de su preparación, el contenido de los tubos cambiaba de color, se descomponía y despedía cierto olor a rancio.



Prueba epicutánea negativa al bicromato potásico al 0,5 por 100, en el preparado cosmético a ensayar en el mismo paciente

SEGUNDA PARTE

Ante estos problemas era imperiosa la necesidad de encontrar, por una parte, un quelante que actuara en medio ácido (pH óptimo menor de 7), al no disponer de ningún reductor activo a pH básico; y, por otra, un reductor más estable que el ácido ascórbico. Tras algunas pruebas nos decidimos por el empleo asociado de la glicina y del ácido tartárico; la primera, un aminoácido de conocidas propiedades quelantes (9 y 10) y el segundo, un reductor con ciertas propiedades quelantes (7) que complementan la acción de la glicina. Frente a la capacidad del cromo VI, como alérgeno causante de las dermatitis de contacto, se realizaron diversas pruebas «in vitro», resultando positivas, puesto que el ácido tartárico consigue reducir el cromo VI a cromo III, que a su vez es susceptible de ser quelado tanto por la glicina (9 y 10) como por el propio ácido tartárico (7), con lo que se impide la acción del cromo VI sobre la piel. Las pruebas «in vitro» a las que antes aludíamos se realizaron tanto visual como espectrofotográficamente y resultaron positivas tanto en solución como con los principios mencionados incorporados ya a la crema. En ambos casos se observa que la adición de dicromato potásico a concentraciones muy superiores (0,5 y 1 por 100) a las que se encuentra habitualmente en el medio ambiente produce un cambio de color, puesto que el amarillo naranja del dicromato potásico se transforma en un verde muy fugaz, propio del cromo III, para aparecer posteriormente un violeta grisáceo,

debido al quelato y que absorbe a una longitud de onda comprendida entre los 410 y los 420 nm.

Dado que el níquel es también un importante agente productor de dermatitis de contacto (11, 12) se iniciaron una serie de experiencias encaminadas a ver la acción de la asociación glicina-ácido tartárico frente a este metal. Inicialmente se observó que la glicina, insoluble en etanol, forma, en presencia de níquel, un compuesto que resulta soluble en dicho alcohol. Posteriormente, se han realizado experimentos con el fin de demostrar que si consideramos a la piel como una membrana semipermeable, el compuesto que forma la glicina con el níquel la atraviesa en menor proporción que el cloruro de níquel, responsable de gran número de dermatitis de contacto. Estos experimentos se han llevado a cabo del siguiente modo: Se han preparado soluciones de cloruro de níquel (NiCl₂) al 4 por 100 en ausencia y en presencia de glicina al 8 por 100 (la proporción relativa níquel/glicina es 1/2, y, por tanto, muy superior a la que se encontrará normalmente en contacto con la piel); estas soluciones se han puesto a dializar en sacos de membrana semipermeable para diálisis, frente a un volumen 10 veces superior de agua destilada, empleada como disolvente al preparar las soluciones. Se ha creído oportuno realizar las diálisis en dos períodos de tiempo distintos, de quince a treinta minutos, para comparar los resultados obtenidos en cada uno de ellos. Las soluciones de partida, así como las dializadas y las empleadas para dializar una vez efectuadas las diálisis,

han sido valoradas por complexometría para ver su contenido en níquel.

Los resultados obtenidos en las respectivas valoraciones complexométricas, cuya realización no vamos aquí a comentar, han sido altamente positivos, y de los mismos se deduce que el compuesto formado por la glicocola con el níquel atraviesa con manifiesta dificultad, en comparación con el cloruro de níquel, una membrana semipermeable, por ello, considerando a la piel como una membrana de este tipo, el níquel, en presencia de glicocola le será mucho más difícil atravesarla, con lo cual verá notablemente disminuida su capacidad alérgica.

Experiencia clínica definitiva

a partir de todo lo expuesto en esta segunda parte se ha procedido a efectuar la siguiente formulación cosmética, para ser probada «in vivo» en 20 pacientes voluntarios con conocida y comprobada sensibilidad al cromo o al níquel:

	%
Silicona	10
Lactato de glicerilo	2
Glicina	2
Acido tartárico	1
Excipiente c.s.p.	100 g

Mediante esta composición conseguimos una acción selectiva frente a alérgenos metálicos como el cromo y el níquel, por acción conjunta de la glicina y el ácido tartárico, y una acción no selectiva, tanto frente a alérgenos hidrosolubles como liposolubles mediante la silicona y el lactato de glicerilo por

Alergeno	N.º pacientes probados	Beneficio	Respuesta perfecta	Efecto nulo
Cromo	16	5 (31,25%)	6 (37,5%)	5 (31,25%)
Níquel	5	1 (20%)	1 (20%)	3 (60%)
Cobalto	6	0	0	6 (100%)

la doble capa hidrófila-lipófila que producen sobre la piel.

El preparado en cuestión, fue utilizado por estos 20 pacientes dos veces al día durante el desempeño de su trabajo habitual, de treinta a sesenta días en total, siendo efectuados controles cada diez días. En algunos de estos casos fueron efectuados tratamientos complementarios tópicos con reductores y corticoides al margen del preparado. Las profesiones y sensibilizaciones alérgicas de estos 20 pacientes eran las siguientes:

- Doce albañiles: doce sensibles al cromo, cinco al cobalto, uno al caucho (tiuram), uno a la parafenilendiamina y uno al mercurio.
- Cuatro mecánicos: tres positivos al níquel, uno al cromo, uno al cobalto y uno a la parafenilendiamina.
- Un metalista: positivo al cromo y al níquel.
- Un impresor: positivo al cromo.
- Un pintor: positivo al cromo y al cobalto.
- Un ama de casa: positiva al níquel.

CONCLUSION

Si bien los resultados no son ni mucho menos extraordinarios, en lo que se refiere al uso de este producto como profilaxis de aquellos pacientes que sensibilizados al cromo sobre todo, o al níquel, deben seguir contactando con estos

elementos metálicos, en el ejercicio de su profesión, resulta evidente que solamente un 40 por 100 de los pacientes probados no han obtenido ningún beneficio de su utilización; por el contrario, el 60 por 100 han conseguido:

- Un 25 por 100, poder seguir trabajando sin padecer dermatitis de contacto.
- Un 35 por 100, poder seguir trabajando presentándose ocasionalmente brotes de dermatitis capaces de ser controlados con terapéutica correcta.

De hecho, comparando la tabla de resultados con la de los alérgenos positivos que aparecían en cada uno de los 20 pacientes probados, podemos decir que: el preparado en cuestión es útil en la profilaxis de la dermatitis alérgica de contacto ocasionadas por el cromo, es menos útil en las D.A.C. ocasionadas por el níquel y es inútil en las D.A.C. provocadas por el cobalto.

Por otra parte también existe la posibilidad de que los probandos no hubieran utilizado el preparado ni el suficiente número de veces indicado, ni de la forma correcta, pudiendo también haber interferido en el efecto del mismo la utilización de diversos productos para la limpieza de la piel que acostumbran a utilizar los pacientes con ciertas profesiones durante la jornada laboral. De todas formas los controles realizados cada diez días fueron efectuados minuciosamente.

En conclusión, a pesar de que el preparado en cuestión, no es una panacea en el tratamiento preventivo de las dermatitis de contacto ocasionadas por el cromo y el níquel, sí ha demostrado tener ciertas ventajas sobre otros tratamientos de este tipo mencionados hasta ahora en la literatura y referidos no ya a profilaxis en cuanto a la protección del paciente con agentes externos, sino a tal profilaxis efectuando tratamientos del cemento con sustancias químicas que evitan la presencia del alérgeno desencadenante en el material de contacto (13 y 14).■

BIBLIOGRAFIA

1. LADEN, K.: «Natural moisturizing factors in the skin». *Ammer. Perf. Cosm.*, 82: 77 (1967).
2. HIGHLEY, D. R. y otros: «A stereomicroscopic method for the determination of moisturizing efficacy in humans». *J. Cosm. Chem.*, 27: 351 (1976).
3. POWERS, D. H. y FOX, C.: «The effect of cosmetic emulsions on the stratum corneum». 10: 109 (1959).
4. POWERS, D. H. y FOX, C.: «Effect of cosmetic ingredients preparations on moisture loss from the skin». *Drug and Cosm. Ind.*, 82: 32; 89: 118; 82: 233 y 233 (1958).
5. RIEGER, M. M. y DEEM, D. E.: «Skin moisturizers: effects of cosmetic ingredients on human stratum corneum». *J. Soc. Cosm. Chem.*, 25: 253 (1974).
6. GRIMALT, F. y ROMAGUERA, C. Ed. *Fortalba*, 131. Barcelona (1980).
7. SAMITZ, M. H. y GROSS, S.: «Effects of Hexavalent chromium compounds on the skin». *Arch. Derm.*, 84: 94 (1961).
8. SAMITZ, M. H.: «Prevention of occupational skin diseases from exposure to chromic acid and chromates: use of ascorbic acid». *Cutis*, 13: 569 (1974).
9. MERTZ, W. y otros: «Present Knowledge of the role of chromium». *Fed.*, 33: 2275 (1974).
10. TOEPFER, E. W.: «Separation from yeast of chromium containing material possessing glucosa tolerance factor (GTF) activity». *Fed. Proc.*, 33: 659 (1974).
11. GIMENEZ CAMARASA, J. M. y otros: «First epidemiological Study of contact Dermatitis in Spain». *Acta Dermatovener.*, 69 Suppl., 85: 33 (1979).
12. MENNE, T.; BORGAN, O., y GREEN, A.: «Nickel allergy and hand dermatitis in stratified sample of danish female population: and epidemiological study including a statistic appendix». *Acta Dermatovener.*, 82: 35. Estocolmo (1982).
13. FREGERT, S.; GROVBERGER, E., y SANDAHL, E.: «Reduction of chromate in cement by iron sulphate». *Contact Dermatitis*, 5: 35 (1979).
14. WALL, L. M.: «Chromate dermatitis and sodium dithionite». *Contact Dermatitis*, 8: 291 (1982).

Resultados:

Curación:	5	{ 4 cromos 1 níquel y 1 cromo	(25%)
Mejoría sin recaída:	1	{ 1 cromo	(5%)
Mejoría con recaída:	6	{ 5 cromos 1 níquel	(30%)
Sin mejoría en absoluto:	8		(40%)
Emperreamiento:	0		(0%)